

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. Oktober 2005 (27.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/100285 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07C**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003710
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
8. April 2005 (08.04.2005)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 017 933.6 14. April 2004 (14.04.2004) DE
- (71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).
- (71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 BIBERACH (DE). **MUELLER, Stephan Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 WARTHAUSEN (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447

WARTHAUSEN (DE). **LEHMANN-LINTZ, Thorsten** [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 OCHSENHAUSEN (DE). **ROTH, Gerald Jürgen** [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 BIBERACH (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 WARTHAUSEN (DE). **SCHINDLER, Marcus** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 6, 88400 BIBERACH (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schimbain-Str. 221, 88400 BIBERACH (DE). **LOTZ, Ralf R. H.** [DE/DE]; Schluesslerstr. 28, 88433 SCHEMMERHOFEN (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

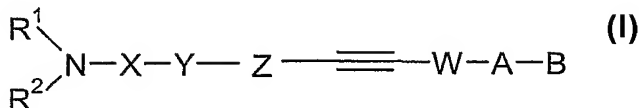
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL ALKYNE COMPOUNDS EXHIBITING AN MCH ANTAGONISTIC EFFECT AND DRUGS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE ALKIN-VERBINDUNGEN MIT MCH-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



eating disorders, in particular adiposity, bulimia, anorexia, hyperphagia and diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der die Gruppen und Reste A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Alkin. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Anorexie, Hyperphagia und Diabetes.

(57) Abstract: The invention relates to an alkyne compound of general formula (I) in which A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> groups and residuals have the meanings given in claim 1. Drugs containing at least one type of inventive alkyne are also disclosed. The inventive drugs exhibiting an MCH-receptor antagonistic activity are suitable for treating metabolic disturbances and/or

WO 2005/100285 A2



**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## **Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

---

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Alkin-Verbindungen, deren physiologisch  
verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie deren Verwendung  
zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von  
Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in  
10 einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ein weiterer Gegenstand dieser  
Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Beeinflussung des  
Essverhaltens sowie zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer  
Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers. Ferner sind Zusammensetzungen und  
Arzneimittel, jeweils enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung, sowie Verfahren zu deren  
Herstellung Gegenstand dieser Erfindung. Weitere Gegenstände dieser Erfindung betreffen  
15 Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

### **Hintergrund der Erfindung**

Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine  
existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung  
20 der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der  
menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat in  
den letzten Jahrzehnten die Entstehung krankhaften Übergewichtes („Fettsucht“, Adipositas  
oder auch Obesitas genannt) begünstigt. Adipositas führt bei den Betroffenen unmittelbar zu  
einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität. Erschwerend  
25 kommt hinzu, dass Adipositas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie beispielsweise  
Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare Herzerkrankungen.  
Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten Belastung des Stütz-  
und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und Krankheiten, wie Arthritis  
oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Adipositas ein schwerwiegendes gesundheitliches  
30 Problem für die Gesellschaft dar.

Der Begriff Adipositas bezeichnet einen Überschuss an Fettgewebe im Körper. In diesem  
Zusammenhang ist Adipositas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Körperfettgehalt zu  
sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Es existiert keine scharfe Abtrennung  
35 zwischen Normalgewichtigen und an Adipositas leidenden Individuen, jedoch steigt das mit  
Adipositas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit  
zunehmender Fettleibigkeit an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang mit

der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Adipositas leidend betrachtet.

5

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Adipositas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Adipositas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

15

Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

20

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH „knock out“ Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

30

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren vermutlich über den  $G_{\alpha_s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6], da im Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, bei Nagern bisher kein zweiter MCH Rezeptor nachgewiesen werden konnte. Verlust des MCH-1R führt bei „knock out“ Mäusen zu einer geringeren Fettmasse, einem erhöhten Energieumsatz und bei

35



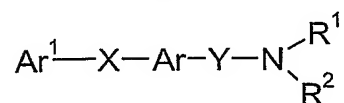
fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH- Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit diesem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

#### Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

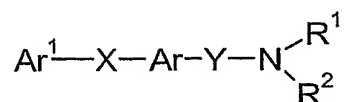
In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



in der Ar<sup>1</sup> eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R<sup>2</sup> mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-

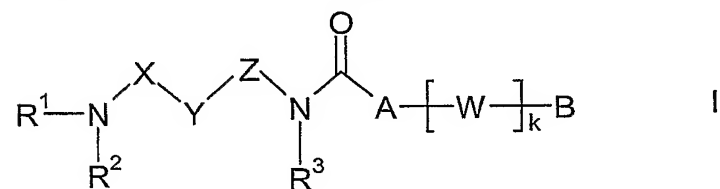
Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Adipositas beschrieben.

Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



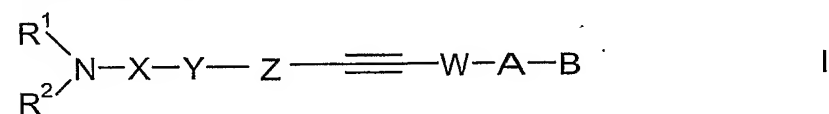
in der  $\text{Ar}^1$  eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring,  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesity beschrieben.

In der WO 2004/024702 werden Carbonsäureamid-Verbindungen der Formel I



in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten vorgeschlagen.

In der WO 04/039780 A1 werden Alkin-Verbindungen der Formel I



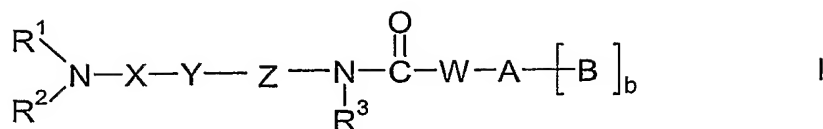
in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten beschrieben. Unter anderem werden darin folgende Substanzen genannt:

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-methyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

5-(4-Chloro-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-chroman-6-ylethynyl]-pyridin.

In der WO 04/039764 A1 werden Amid-Verbindungen der Formel I



in der Y, A und B cyclische Gruppen und X eine Alkylen-Brücke, Z eine Brücke oder Bindung bedeuten können und W ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus  $-CR^{6a}R^{6b}-O-$ ,  $-CR^{7a}=CR^{7c}-$ ,  $-CR^{6a}R^{6b}-NR^8-$ ,  $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$  und  $-NR^8-CR^{6a}R^{6b}-$  als MCH-Antagonisten beschrieben.

### Aufgabe der Erfindung

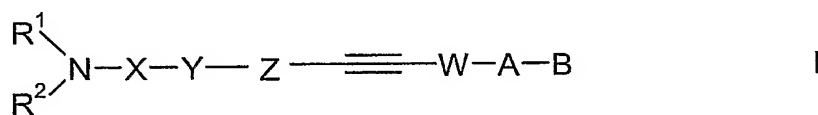
Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkin-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine besonders hohe Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen.

Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Alkin-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.

Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Adipositas und/oder Diabetes sowie von mit Adipositas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

**Gegenstand der Erfindung**

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

$\text{R}^1, \text{R}^2$  bedeuten unabhängig voneinander H,  $\text{C}_{1-8}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten  $\text{R}^{20}$  ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierten Phenyl- oder Pyridinylrest, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit gleichen oder verschiedenen Resten  $\text{R}^{11}$  ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und wobei eine  $-\text{CH}_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  oder  $-\text{NR}^{13}-$  ersetzt sein kann, oder

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  bilden eine  $\text{C}_{3-8}$ -Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der  $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ -Gruppe benachbarte  $-\text{CH}_2$ -Gruppe durch  $-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-(\text{SO}_2)-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$  oder  $-\text{NR}^{13}-$  ersetzt sein kann,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste  $\text{R}^{14}$  ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

- 7 -

X eine C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke, wobei in der Bedeutung C<sub>2-4</sub>-Alkylen ein oder zwei C-Atome einfach mit R<sup>10</sup> substituiert sein können, oder

eine C<sub>3-4</sub>-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-Gruppe unmittelbar benachbarte -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt ist,

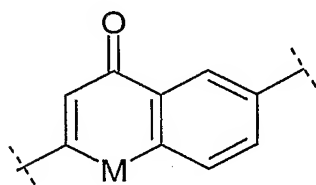
wobei die vorstehend für X angegebenen Bedeutungen einen Substituenten ausgewählt aus C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl und C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl sowie unabhängig ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Substituenten aufweisen können, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer 3 bis 7-gliedrigen oder eine Alkyl- und eine Alkenyl-Gruppe unter Ausbildung einer 5 bis 7-gliedrigen cyclischen Gruppe miteinander verbunden sein können, und

W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C<sub>1-2</sub>-Alkylen-Brücke,

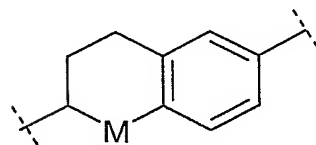
wobei zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-3</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

Y ist ausgewählt aus den Bedeutungen der Teilformeln Y1 und Y2



Y1



Y2

worin die Gruppe M O, S oder  $\text{NR}^{\text{M}}$  bedeutet, wobei  $\text{R}^{\text{M}}$  ausgewählt ist aus den Bedeutungen H,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Alkinyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl und  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl, und

wobei in den Teilformeln Y1 und Y2 eine oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander mit  $\text{R}^{20}$  substituiert sein können, und

A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinoliny, Dihydrochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, Dihydroisochinoliny, Tetrahydro-isochinoliny, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Thienyl, Furanyl, Benzothienyl oder Benzofuranyl, wobei die genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $\text{R}^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit  $\text{R}^{21}$  substituiert sein können,

B eine der für A angegebenen Bedeutungen oder

$\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkinyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_{5-7}$ -Cycloalkenyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkenyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkenyl- oder  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten  $\text{R}^{20}$  substituiert sein können,

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,

- 9 -

- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C<sub>1-4</sub>-alkyl)-imino-, Methylen-, (C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-methylen- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können,

R<sup>10</sup> Hydroxy, ω-Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,

R<sup>11</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, Cyano, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO- oder Cy-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl substituiert sein können;

R<sup>13</sup> eine der für R<sup>17</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>14</sup> Halogen, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-, R<sup>15</sup>-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-O-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-, R<sup>15</sup>-O-CO-NH-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-CO-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Cy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,

R<sup>15</sup> H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,

R<sup>16</sup> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl-,

## - 10 -

- R<sup>17</sup> eine der für R<sup>16</sup> angegebenen Bedeutungen oder  
 Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Pyridinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl,  
 Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
 C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-  
 C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl oder  
 N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl;
- R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> unabhängig voneinander H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl,
- R<sup>20</sup> Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl,  
 C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>22</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder eine der für R<sup>22</sup>  
 angegebenen Bedeutungen,
- R<sup>21</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-6</sub>-  
 alkyl, ω-Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl,  
 Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-  
 Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl, Di-C<sub>1-4</sub>-alkylaminosulfonyl  
 oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylen-imino-sulfonyl,
- R<sup>22</sup> Pyridinyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-, OHC-,  
 HO-N=HC-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-N=HC-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Carboxy,  
 C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl,  
 Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-  
 alkylenimino-carbonyl, Phenylaminocarbonyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-  
 aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonylamino,  
 Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-  
 C<sub>3-6</sub>-alkylenimino, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino,  
 Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino,  
 Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkylaminocarbonyl, (4-  
 Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl,  
 (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl,  
 Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonylamino  
 bedeuten,
- wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in W, X, Z, R<sup>13</sup> bis R<sup>22</sup>,  
 jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder  
 zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein



- 11 -

oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,  
 5 C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

wobei folgende Verbindungen erfindungsgemäß nicht mit umfasst sind:

15 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-methyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin und

20 5-(4-Chloro-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-chroman-6-ylethynyl]-pyridin.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen im Vergleich zu bekannten, strukturell vergleichbaren Verbindungen eine besondere Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere  
 25 des MCH-1 Rezeptors, und zeigen sehr gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Darüber hinaus besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe bis sehr hohe Selektivität bezüglich des MCH-Rezeptors. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung  
 35 umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

- 12 -

Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

- 5 Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung sind Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

- 10 Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 15 Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

- 20 Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser Erfindung.

- 25 Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere mit MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

- 30 Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

- 35 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit

5 Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und

10 Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von

15 Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von

20 Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von

25 Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist, zum Gegenstand.

Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

30

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen

35

ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Dyslipidemia oder Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

- 10 Des weiteren betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5



- 15 wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5  $R^1$ ,  $R^2$ , Y, X, W, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1

- 20  $HO-X-Y-Hal \quad (A.1)$

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

- 25  $H-C\equiv C-W-A-B \quad (A.2)$

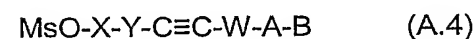
in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

- 30 die erhaltene Verbindung der Formel A.3



mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,

- 35



das mit einem Amin der Formel  $\text{H-NR}^1\text{R}^2$  zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

- 5 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5



- 10 wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , X, Y, Z, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1

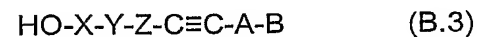
- 15  $\text{Hal-A-B} \quad (\text{B.1})$

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,  
mit einer Alkinverbindung der Formel B.2

- 20  $\text{HO-X-Y-Z-C}\equiv\text{C-H} \quad (\text{B.2})$

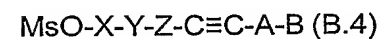
in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

- 25 die erhaltene Verbindung der Formel B.3



mit Methansulfonsäurechlorid ( $\text{MsCl}$ ) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,

30



das mit einem Amin der Formel  $\text{H-NR}^1\text{R}^2$  zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

35

Ferner betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3

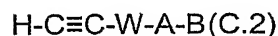


wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, W, A und B eine der zuvor und  
5 nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1



10 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,  
mit einer Alkinverbindung der Formel C.2



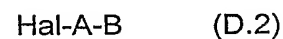
15 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und  
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter umgesetzt  
wird.

20 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-  
Verbindungen der Formel D.3



25 wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, Z, A und B eine der zuvor und  
nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,  
mit einer Alkinverbindung der Formel D.1



- 17 -

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt wird.

Die in der erfindungsgemäßen Synthese verwendeten Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte sind ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Sofern nicht anders angegeben besitzen die vorkommenden Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, Cy, R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> bis R<sup>22</sup>, R<sup>M</sup>, die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

Kommen Gruppen, Reste und/oder Substituenten in einer Verbindung mehrfach vor, so können diese jeweils die gleiche oder verschiedene der angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Sind R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht über eine Alkylenbrücke miteinander verbunden, so bedeuten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander vorzugsweise eine unsubstituierte oder eine mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>11</sup> ein- oder mehrfach substituierte C<sub>1-8</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch -O-, -S- oder -NR<sup>13</sup>- ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup> ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, und wobei einer oder beide der Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> auch H bedeuten können.

Bevorzugte Bedeutungen des Rests R<sup>11</sup> sind hierbei F, Cl, Br, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, Cyano, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Pyrrolidinyl, N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-pyrrolidinyl, Piperidinyl, N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-piperidinyl, Phenyl und Pyridyl, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub> oder CN substituiert sein können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können. Falls R<sup>11</sup> eine der Bedeutungen R<sup>15</sup>-O-, Cyano, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N- oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino- aufweist, ist vorzugsweise das mit R<sup>11</sup> substituierte C-Atom der Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe nicht unmittelbar mit einem Heteroatom, wie beispielsweise der Gruppe -N-X-, verbunden.

Bevorzugt bedeuten die Reste  $R^1$ ,  $R^2$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-5}$ -Alkenyl,  $C_{3-5}$ -Alkynyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, (Hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl)- $C_{1-3}$ -alkyl-, Hydroxy- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $\omega$ -NC- $C_{2-3}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkyl-, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Carboxyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Amino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, N-( $C_{1-4}$ -alkyl)-pyrrolidin-3-yl, Pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidin-3-yl, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidin-4-yl, Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Pyridyl oder Pyridyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F,  $C_{1-3}$ -Alkyl oder Hydroxy- $C_{1-3}$ -Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH,  $CF_3$  oder CN substituiert sein können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein können. Bevorzugte Substituenten der zuvor genannten Phenyl- oder Pyridylreste sind ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- und Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-, wobei ein Phenylrest auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste  $R^1$  und/oder  $R^2$  sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H,  $C_{1-4}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-5}$ -Alkenyl,  $C_{3-5}$ -Alkynyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl, Dihydroxy- $C_{3-6}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, (Hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl)- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{2-3}$ -alkyl, Pyridyl und Benzyl, wobei eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkyl-alkylgruppe zusätzlich ein- oder zweifach mit Hydroxy und/oder Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl, und/oder ein- oder mehrfach mit F oder  $C_{1-3}$ -Alkyl und/oder einfach mit  $CF_3$ , Br, Cl oder CN substituiert sein kann, und wobei einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$  auch H bedeuten kann.

Ganz besonders bevorzugte Reste  $R^1$  und/oder  $R^2$  sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Prop-2-enyl, But-2-enyl, Prop-2-inyl, But-2-inyl, 2-Methoxyethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl, (Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl)-hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl, Dihydroxy- $C_{3-5}$ -alkyl, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl, 1,1-Di(hydroxymethyl)-ethyl, (1-Hydroxy- $C_{3-6}$ -cycloalkyl)-methyl, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Benzyl



und Pyridyl, wobei die genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit F und/oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und wobei die Phenyl- und Pyridyl-Ringe wie angegeben substituiert sein können.

- 5 Beispiele ganz besonders bevorzugter Reste R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> sind daher H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Prop-2-enyl, Prop-2-ynyl, 2-Methoxyethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Hydroxy-cyclopentyl, Hydroxy-cyclohexyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-cyclopentyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-cyclohexyl, 2,3-Dihydroxypropyl, (1-Hydroxy-cyclopropyl)-methyl, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl,  
10 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Benzyl und Pyridyl.

Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, ganz besonders bevorzugt beide Reste, eine von H verschiedene Bedeutung auf.

- 15 Bilden R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> eine Alkylen-Brücke, so handelt es sich hierbei bevorzugt um eine C<sub>3-7</sub>-Alkylen-Brücke oder eine C<sub>3-7</sub>-Alkylen-Brücke, insbesondere C<sub>4-7</sub>-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-Gruppe benachbarte -CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=N-, -CH=CH-, -O-, -S-, -CO- oder -NR<sup>13</sup>- ersetzt ist,
- 20 wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R<sup>14</sup> ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- 25 - über eine Einfach- oder Doppelbindung,  
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,  
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder  
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten  
30 Ringsystems erfolgt.

Weiterhin bevorzugt bilden R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> derart eine Alkylen-Brücke, dass R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N- eine Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin,  
35 Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R<sup>13</sup> substituiert ist, Piperidin-4-on, Morpholin und Thiomorpholin,

besonders bevorzugt ausgewählt ist aus Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit  $R^{13}$  substituiert ist, und Morpholin,

wobei gemäß der allgemeinen Definition von  $R^1$  und  $R^2$  ein- oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^{14}$  ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von  $R^1$  und  $R^2$  angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann, wobei die Gruppe Cy ein- oder mehrfach mit  $R^{20}$  substituiert sein kann.

Hierbei besonders bevorzugte Gruppen Cy sind  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Aza- $C_{4-7}$ -cycloalkyl-, insbesondere Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-, sowie 1- $C_{1-4}$ -Alkyl-aza- $C_{4-7}$ -cycloalkyl-, wobei die Gruppe Cy ein- oder mehrfach mit  $R^{20}$  substituiert sein kann.

Die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete  $C_{3-8}$ -Alkylen-Brücke, in der wie angegeben  $-CH_2$ -Gruppen ersetzt sein können, kann, wie beschrieben, mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein, die wie zuvor angegeben substituiert sein können.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über eine Einfachbindung verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-, 1H-Imidazol, Thienyl und Phenyl.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Aza- $C_{4-8}$ -cycloalkyl-, Oxa- $C_{4-8}$ -cycloalkyl-, 2,3-Dihydro-1H-chinazolin-4-on.

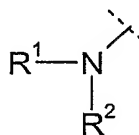
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_{4-7}$ -Cycloalkyl, Phenyl, Thienyl.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems verbunden ist, bedeutet Cy bevorzugt  $C_{4-8}$ -Cycloalkyl oder Aza- $C_{4-8}$ -cycloalkyl.

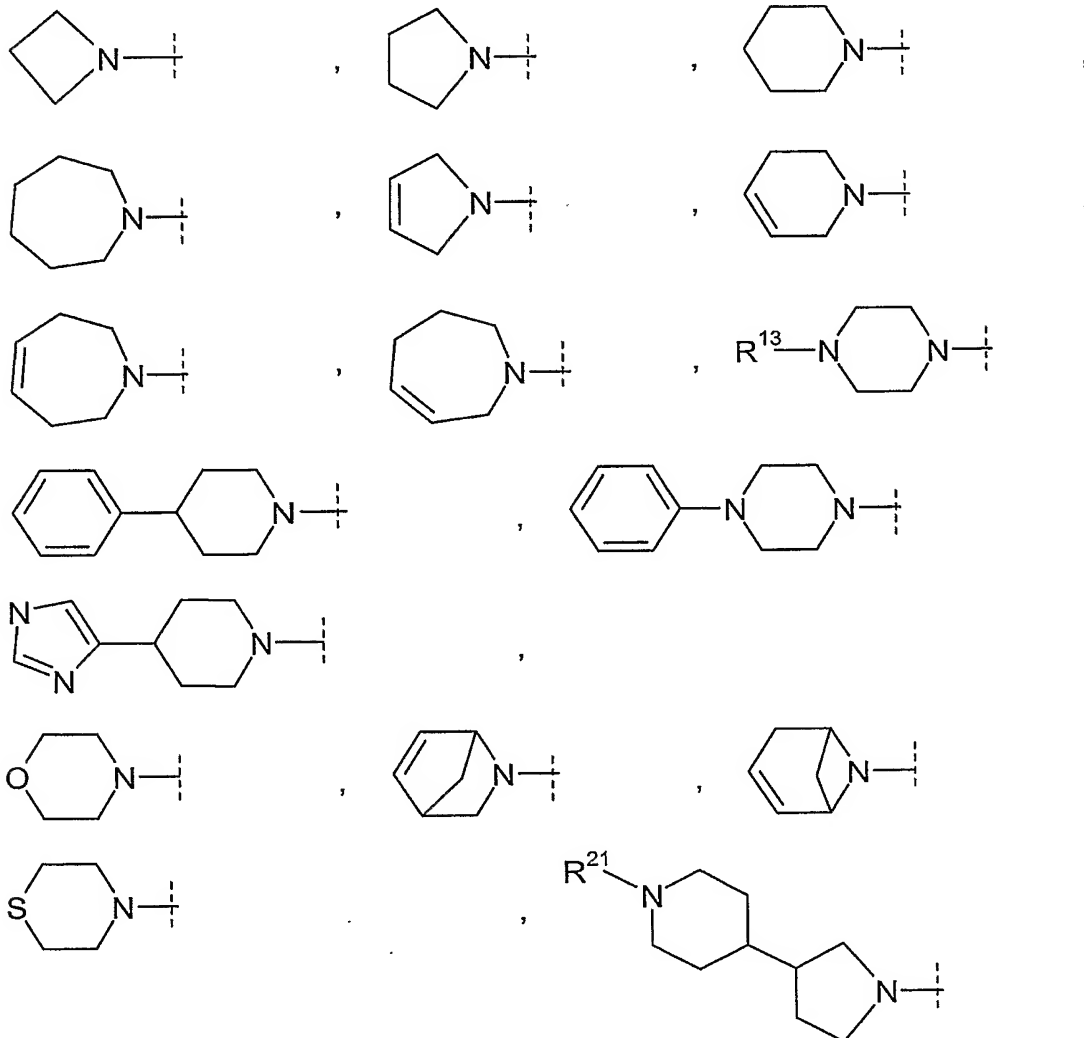
- 21 -

Für den Fall, dass die heterocyclische Gruppe  $R^1R^2N$ - mit einer Gruppe Cy substituiert ist, ist die Gruppe Cy vorzugsweise über eine Einfachbindung mit der Gruppe  $R^1R^2N$ - verbunden, wobei Cy bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl und Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-, wobei diese Gruppen wie angegeben, vorzugsweise durch Fluor,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl und Hydroxy, substituiert sein können.

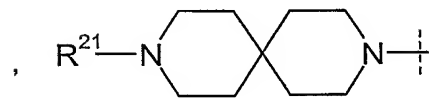
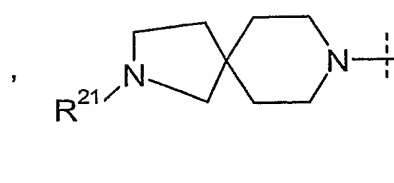
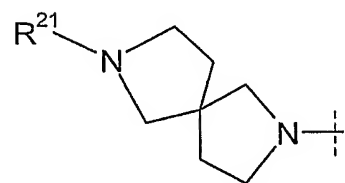
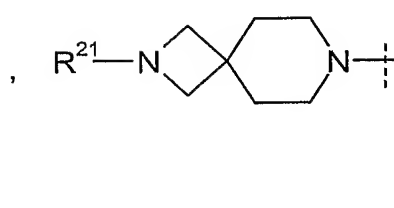
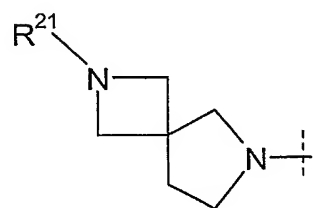
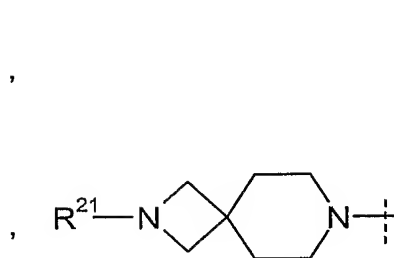
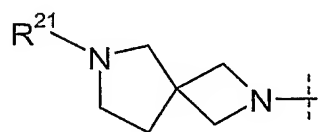
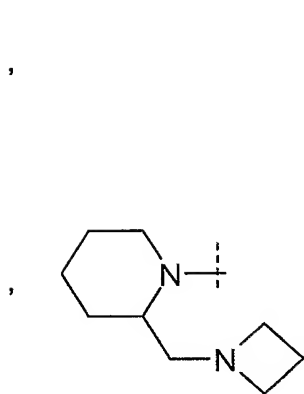
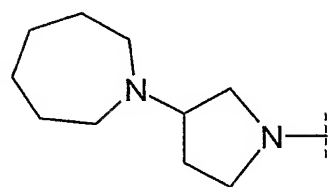
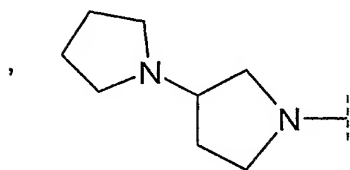
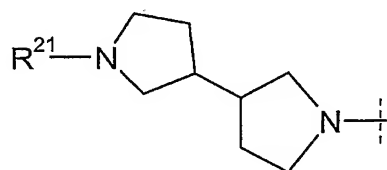
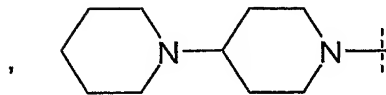
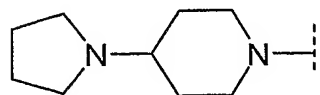
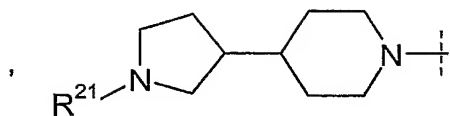
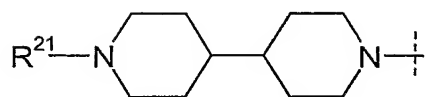
Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



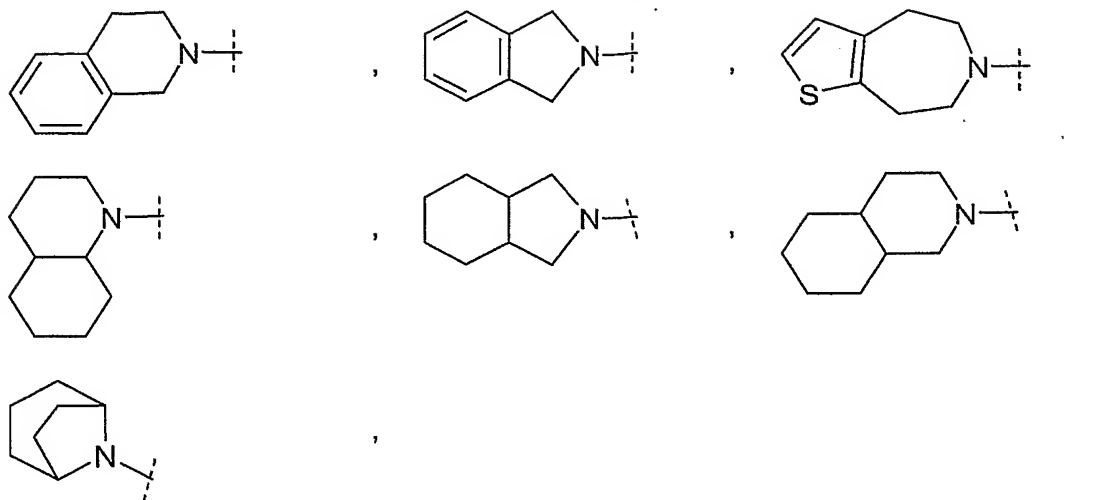
eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



- 22 -



- 23 -



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten Heterocyclus durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^{14}$  ersetzt sein können, und

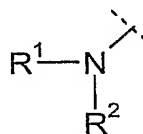
- 5 wobei der durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildete Heterocyclus durch ein oder zwei, vorzugsweise eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, wobei die Cycloalkyl-Gruppe ein oder mehrfach mit  $R^{20}$  substituiert sein kann, und

- 10 wobei der mit dem durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

worin  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

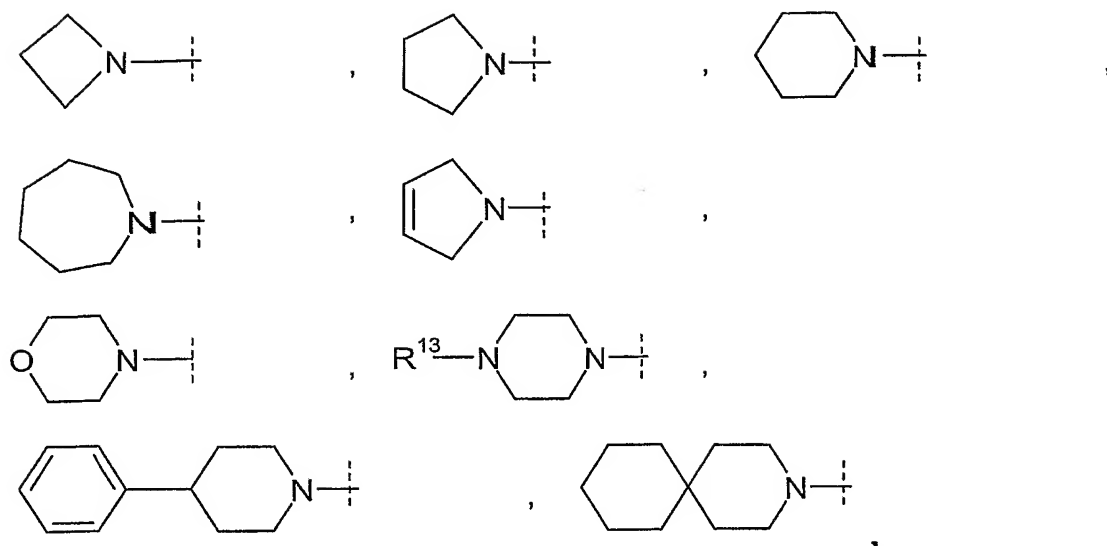
- 15 Ist der durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildete Heterocyclus wie angegeben durch eine oder zwei mit  $R^{20}$  ein- oder mehrfach substituierte Cycloalkylgruppen substituiert, so bedeuten die Substituenten  $R^{20}$  unabhängig voneinander vorzugsweise  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder  $CF_3$ , insbesondere Hydroxy.

Ganz besonders bevorzugt besitzt die Gruppe

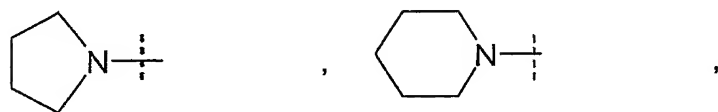


- 20 eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln

- 24 -



insbesondere



wobei  $R^{13}$  die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzt, und

- 5 wobei der durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildete Heterocyclus mit  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl, Hydroxy- $C_{3-6}$ -cycloalkyl oder (Hydroxy- $C_{3-6}$ -cycloalkyl)- $C_{1-3}$ -alkyl substituiert sein kann, und

- wobei der durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildete Heterocyclus ein-, zwei- oder dreifach mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{14}$  substituiert sein kann. Die Substituenten  $R^{14}$  bedeutet  
 10 hierbei vorzugsweise unabhängig voneinander F, Cl, Br, OH,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl oder  $CF_3$ , insbesondere Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $CF_3$  oder Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl.

- Sind die zuvor angegebenen Teilformeln wie angegeben substituiert, so sind folgende  
 15 Bedeutungen der Gruppe  $R^1R^2N$  besonders bevorzugt: Hydroxypyrrolidinyl, Hydroxypiperidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypiperidinyl, 3,5-Dihydroxypiperidinyl, (Hydroxymethyl)-pyrrolidinyl, (Hydroxymethyl)-piperidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-piperidinyl,

- 20 wobei in den angegebenen Gruppen eine Hydroxymethyl-Gruppe am C-Atom ein- oder zweifach mit Methyl substituiert sein kann, wobei zwei Methyl-Substituenten unter Bildung einer

- 25 -

Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können, und

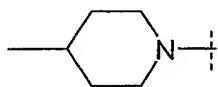
wobei in einer oder zwei Hydroxy-Gruppen das H-Atom durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann, und

5

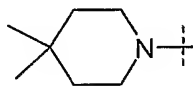
wobei die angegebenen Gruppen keine weiteren Substituenten aufweisen oder einen oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, CF<sub>3</sub> aufweisen.

10 Die folgenden Teilformeln stellen ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der zuvor

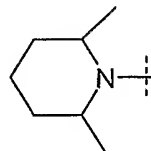
angegebenen heterocyclischen Gruppe  dar:



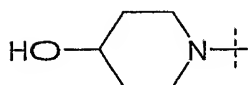
,



,



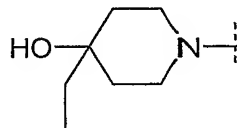
,



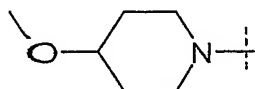
,



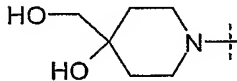
,



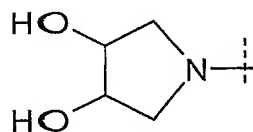
,



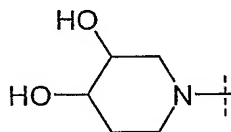
,



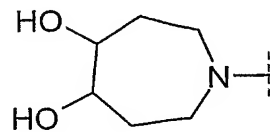
,



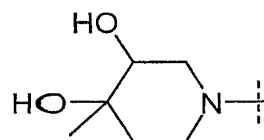
,



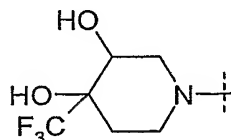
,



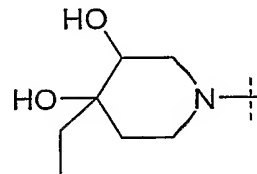
,



,

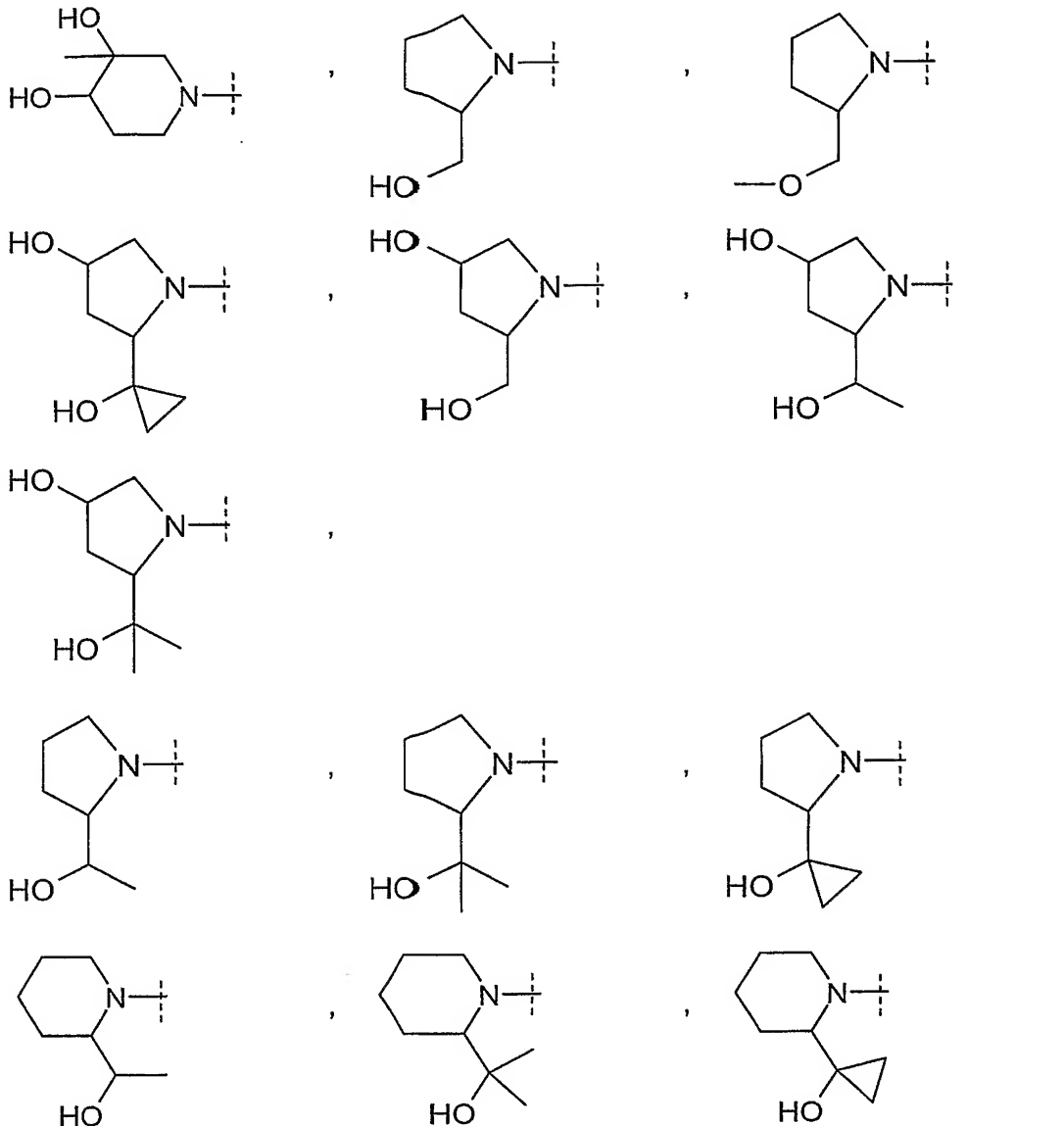


,



,

- 26 -



worin die angegebenen Gruppen nicht weiter substituiert sind, oder

worin Methyl- oder Ethylgruppen durch Fluor ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein können, und worin ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome des durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten Heterocyclus unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, CN,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl, insbesondere  $C_{1-3}$ -Alkyl oder  $CF_3$ , vorzugsweise Methyl, Ethyl,  $CF_3$  substituiert sein können.

In den zuvor aufgeführten bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen von  $R^1R^2N$  sind folgende Definitionen des Substituenten  $R^{14}$  bevorzugt: F, Cl, Br, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{2-4}$ -Alkenyl,  $C_{2-4}$ -Alkinyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Hydroxy, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -alkyl-,



<sub>4</sub>-Alkoxy,  $\omega$ -(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-,  
 Hydroxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-, C<sub>1-4</sub>-  
<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino-, N-(C<sub>3-7</sub>-  
 Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Amino-  
 5 C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-  
 (C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,  
 Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C<sub>3-7</sub>-  
 Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyridinyl-oxy-,  
 Pyridinyl-amino-, Pyridinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-.

10 Besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R<sup>14</sup> sind F, Cl, Br, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy,  
 Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy,  $\omega$ -(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-  
 C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,  
 Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl und  
 15 Pyridylamino.

In den genannten bevorzugten Bedeutungen von R<sup>14</sup> können jeweils ein oder mehrere C-Atome  
 zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig  
 voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein. So umfassen bevorzugte  
 20 Bedeutungen von R<sup>14</sup> beispielsweise auch -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CO- und CF<sub>3</sub>-CHOH-.

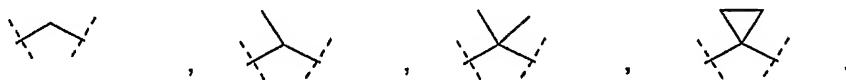
Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R<sup>14</sup> sind C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-  
 alkyl, Methoxymethyl, Hydroxy, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CHOH-, insbesondere Hydroxy, Methyl, Ethyl, CF<sub>3</sub>  
 und Hydroxymethyl.

25 Gemäß einer bevorzugten ersten Ausführungsform ist die Gruppe X eine Methylen-, Ethylen-  
 oder Propylen-Brücke, besonders bevorzugt eine Methylen oder Ethylen-Brücke, die  
 unsubstituiert ist oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-3</sub>-Alkyl-  
 Substituenten und/oder einem Substituenten ausgewählt aus C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-6</sub>-  
 30 Cycloalkyl oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl substituiert ist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter  
 Ausbildung einer 3- bis 6-gliedrigen Cycloalkyl-Gruppe oder ein Alkyl- und ein Alkenyl-  
 Substituent unter Ausbildung einer 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkenylgruppe miteinander  
 verbunden sein können. Gemäß dieser Ausführungsform ist X in der Bedeutung Methylen oder  
 Ethylen vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach mit Methyl, Ethyl oder i-Propyl  
 35 substituiert, wobei zwei Alkyl-Substituenten miteinander unter Bildung einer C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-  
 Gruppe verbunden sein können.

Besonders bevorzugt gemäß dieser Ausführungsform ist X eine  $-\text{CH}_2-$ -Brücke, die unsubstituiert ist oder mit Methyl ein- oder zweifach substituiert ist, wobei zwei Methylgruppen unter Bildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können. Ganz besonders bevorzugt ist X eine unsubstituierte  $-\text{CH}_2-$ -Brücke.

5

Beispiele besonders bevorzugter Bedeutungen von X sind daher



10

15

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist die Gruppe X vorzugsweise eine unverzweigte Propylen- oder Butylen-Brücke, wobei ein oder zwei C-Atome einfach mit Hydroxy, Hydroxy- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl oder  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy, insbesondere Hydroxy, substituiert sein können, und wobei ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-Substituenten und/oder einem Substituenten ausgewählt aus  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl-,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkynyl-,  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl oder  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer 3- bis 6-gliedrigen Cycloalkyl-Gruppe oder ein Alkyl- und ein Alkenyl-Substituent unter Ausbildung einer 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkenylgruppe miteinander verbunden sein können. In der Gruppe X können ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder Cl, vorzugsweise F substituiert sein.

20

25

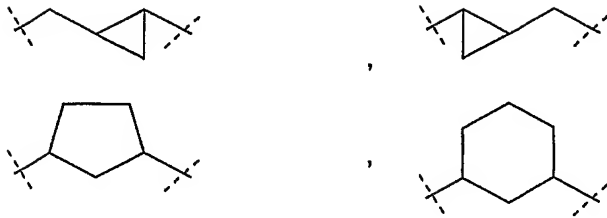
Gemäß einer ebenfalls weiteren Ausführungsform ist die Gruppe X vorzugsweise eine unverzweigte Propylen- oder Butylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der  $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ -Gruppe unmittelbar benachbarte  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ -Gruppe durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  ersetzt ist, insbesondere eine  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$  Brücke, wobei die für X angegebenen Bedeutungen unsubstituiert sind oder einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor und  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl und/oder einen Cyclopropyl-Substituenten aufweisen, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.

30

Eine weitere bevorzugte Bedeutung von X ist auch  $\text{C}_{3-4}$ -Alkylen, insbesondere Propylen, das einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, Hydroxy und  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl und/oder einen Cyclopropyl-Substituenten aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.

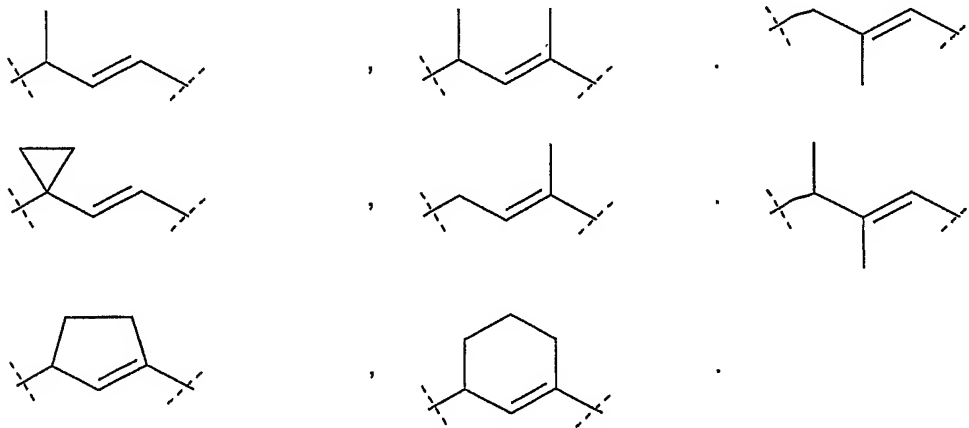
In der Bedeutung substituiertes Propylen bevorzugte Bedeutungen sind beispielsweise

- 29 -



Darüber hinaus bevorzugte Bedeutungen von X sind  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ , wobei die für X angegebenen Bedeutungen unsubstituiert sind oder einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor und  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl und/oder einen Cyclopropyl-Substituenten aufweisen, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können. Besonders bevorzugt sind die zuvor für X genannten Bedeutungen ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten ausgewählt aus Methyl, Ethyl und i-Propyl substituiert, wobei zwei Alkyl-Gruppen wie angegeben unter Ausbildung einer cyclischen Gruppe miteinander verbunden sein können.

Weiterhin bevorzugte Bedeutungen von X ist  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  und substituiertes  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 15 Für X in der Bedeutung substituiertes Alkenylen ist vorstehend lediglich eine der beiden möglichen E/Z-Konfigurationen angegeben. Selbstverständlich ist auch die andere der beiden E/Z-Konfigurationen erfindungsgemäß jeweils mit umfasst.

Bevorzugte Bedeutungen des Rests  $R^{10}$  sind -OH, Methoxy und Hydroxymethyl, insbesondere -OH.

5

Die Brücke W bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung oder Ethylen, besonders bevorzugt eine Einfachbindung.

10

Die Brücke Z bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung oder Ethylen, das einen oder zwei Methyl-Substituenten aufweisen kann, die unter Ausbildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können. Besonders bevorzugt bedeutet Z eine Einfachbindung.

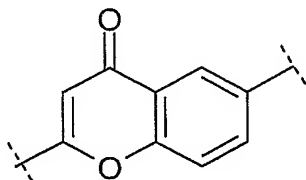
15

Bevorzugte Bedeutungen des Rests  $R^M$  in der Gruppe Y, für den Fall, dass  $M NR^M$  bedeutet, sind ausgewählt aus H,  $C_{1-3}$ -Alkyl, Prop-2-enyl, Prop-2-ynyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkylmethyl. Ganz besonders bevorzugt bedeutet hierbei  $R^M$  H oder  $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere H oder Methyl.

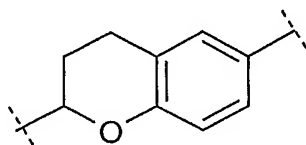
Diejenigen Alkin-Verbindungen sind bevorzugt, in denen M vorzugsweise O oder S bedeutet.

20

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Y sind ausgewählt aus den Teilformeln



Y1.1



Y2.1

wobei beide Teilformeln unsubstituiert sind oder in beiden Teilformeln ein oder mehrere, vorzugsweise ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit  $R^{20}$  substituiert sind.

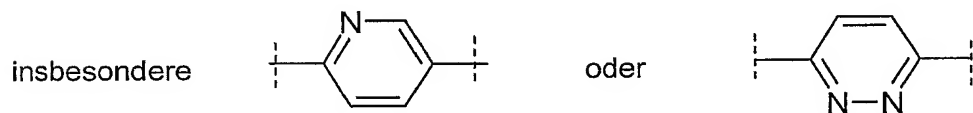
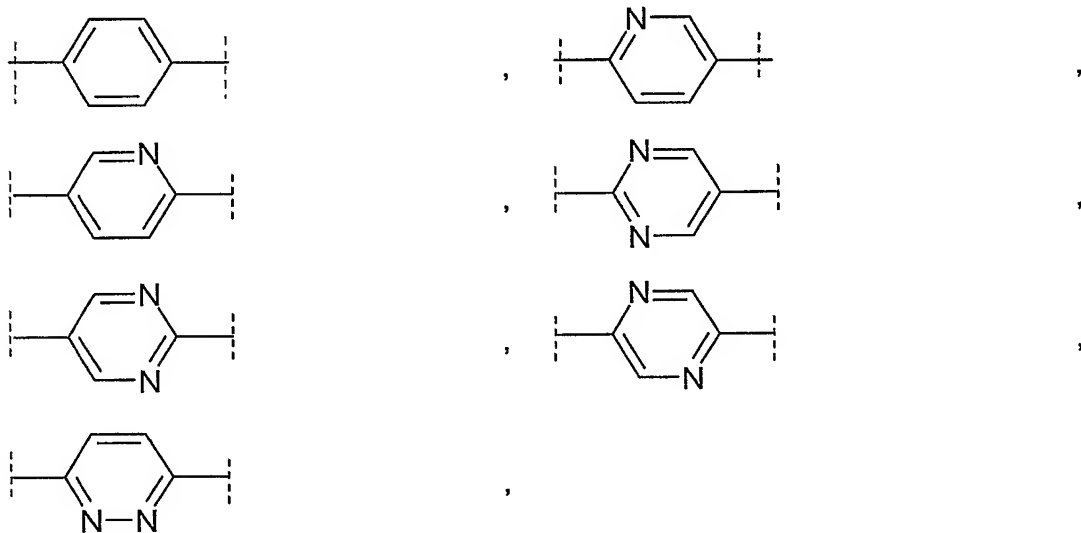
25

Besonders bevorzugte Substituenten  $R^{20}$  der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl, Hydroxy,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_{2-4}$ -Alkynyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-, Di-

(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-.

- 5 Ganz besonders bevorzugte Substituenten R<sup>20</sup> der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, C<sub>2-3</sub>-Alkenyl, C<sub>2-3</sub>-Alkynyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, im Falle eines Phenylrings auch Nitro. Beispiele ganz besonders bevorzugter Bedeutungen des Substituenten R<sup>20</sup> sind F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Acetyl oder Methoxy.
- 10 Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup>, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

- 15 Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



wobei die aufgeführten Gruppen, wie zuvor angegeben substituiert sein können.

Besonders bevorzugte Substituenten  $R^{20}$  der Gruppe A sind unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Amino,  $CF_3$ , Methoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl.

5 Vorzugsweise ist die Gruppen A unsubstituiert oder mit  $R^{20}$ , wie angegeben, monosubstituiert.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B gemäß einer ersten bevorzugten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl. Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl. Die Gruppe B in den angegebenen Bedeutungen  
 10 kann ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , eine Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein. Vorzugsweise ist die Gruppe B unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert, insbesondere unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert. Im Falle einer Einfachsubstitution ist der Substituent vorzugsweise in para-Position zur Gruppe A.

15 Bevorzugte Substituenten  $R^{20}$  der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro,  $C_{1-4}$ -Alkyl, Hydroxy,  $CHF_2$ ,  $CHF_2$ -O-, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_{2-4}$ -Alkinyl, Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-.

25 Besonders bevorzugte Substituenten  $R^{20}$  der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy und Trifluormethoxy.

Ganz besonders bevorzugte Substituenten  $R^{20}$  der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor und Methoxy.

30 Gemäß einer zweiten Ausführungsform ist die Bedeutung der Gruppe B vorzugsweise ausgewählt aus  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{2-6}$ -Alkinyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{5-7}$ -Cycloalkenyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkenyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkinyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können. In den cyclischen Gruppen gemäß der zuvor angeführten Ausführungsform können ein oder mehrere C-Atomen mit  $R^{20}$  substituiert sein.

35 Besonders bevorzugt sind gemäß dieser Ausführungsform die Gruppen  $C_{3-6}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-6}$ -Alkinyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl,

5 Cyclopentyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyclopentenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyclohexyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyclohexenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cycloheptyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cycloheptenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, und wobei in cyclischen Gruppen ein oder mehrere C-Atome mit gleichen oder verschiedenen R<sup>20</sup> substituiert sein können.

10 Ganz besonders bevorzugt bedeutet B gemäß dieser zweiten Ausführungsform Cyclohexenyl, das unsubstituiert ist oder 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten R<sup>20</sup>, insbesondere Methyl, aufweist.

10 Nachfolgend werden bevorzugte Definitionen weiterer erfindungsgemäßer Substituenten angegeben:

15 R<sup>4</sup> bedeutet vorzugsweise H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl und C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-methyl, insbesondere H, Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R<sup>4</sup> H oder Methyl.

20 Bevorzugt weist der Substituent R<sup>13</sup> eine der für R<sup>16</sup> angegebenen Bedeutungen auf. Besonders bevorzugt bedeutet R<sup>13</sup> H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl-. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R<sup>13</sup> H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl. Die zuvor angegebenen Alkylgruppen können einfach mit Cl oder ein- oder mehrfach mit F substituiert sein.

25 Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R<sup>15</sup> sind H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R<sup>15</sup> H, CF<sub>3</sub>, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl.

30 Der Substituent R<sup>16</sup> bedeutet vorzugsweise H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl- oder ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R<sup>16</sup> H, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-.

35

Vorzugsweise weist der Substituent  $R^{17}$  eine der für  $R^{16}$  als bevorzugt angegebenen Bedeutungen auf oder bedeutet Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Pyridinyl oder  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl. Besonders bevorzugt besitzt  $R^{17}$  eine der für  $R^{16}$  als bevorzugt angegebenen Bedeutungen.

- 5 Vorzugsweise bedeutet einer oder bedeuten beide der Substituenten  $R^{18}$  und  $R^{19}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl, insbesondere Wasserstoff.

Der Substituent  $R^{20}$  bedeutet vorzugsweise Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{2-4}$ -Alkenyl,  $C_{2-4}$ -Alkinyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl,  $R^{22}$ - $C_{1-3}$ -alkyl oder  
 10 eine der für  $R^{22}$  als bevorzugt angegebenen Bedeutungen, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

- 15 Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe  $R^{20}$  sind Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl und  $C_{1-4}$ -Alkoxy, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt bedeutet  $R^{20}$  F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl,  
 20 Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Acetyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy.

Der Substituent  $R^{22}$  bedeutet vorzugsweise  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkylthio, Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-sulfonyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-sulfinyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-sulfonylamino-, Amino-,  
 25  $C_{1-4}$ -alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-carbonyl-amino-, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonyl, Aminocarbonylamino- oder  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl-amino-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder  
 30 Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen von  $R^{22}$  sind  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl, Amino-,  $C_{1-4}$ -alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, worin ein oder mehrere H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe  $R^{21}$  sind  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-,  
 35  $SO_2-NH_2$ ,  $-SO_2-NH-C_{1-3}$ -alkyl,  $-SO_2-N(C_{1-3}$ -alkyl) $_2$  und Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-sulfonyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F



und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt bedeutet  $R^{21}$   $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $CF_3$ .

5 Cy bedeutet vorzugsweise eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, insbesondere eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe, eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkenyl-Gruppe, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Aryl oder Heteroaryl, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der  
 10 Gruppe Cy sind  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl, die wie angegeben substituiert sein können.

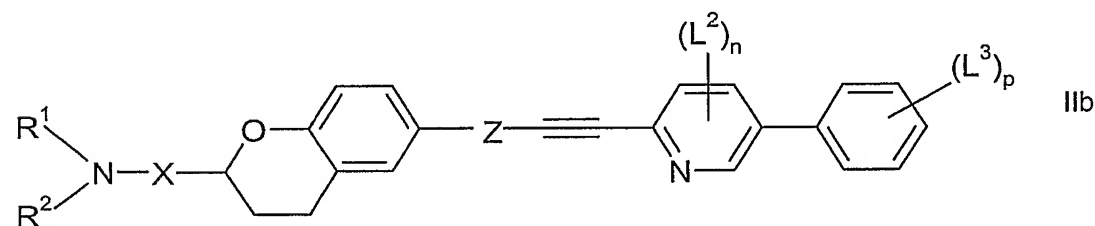
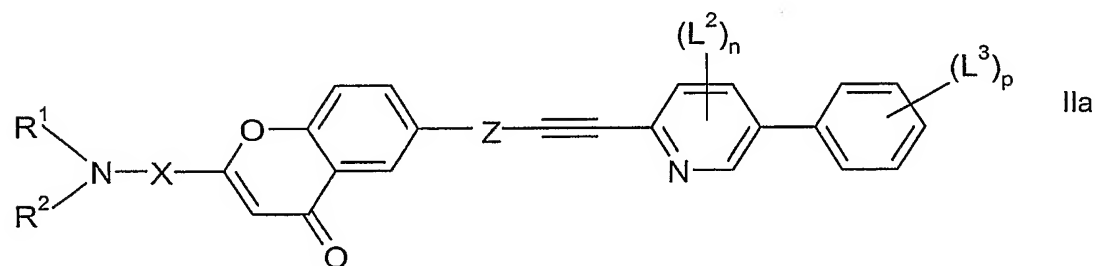
Der Begriff Aryl bedeutet vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

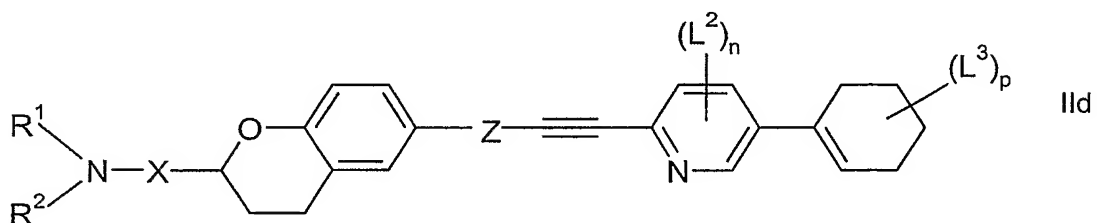
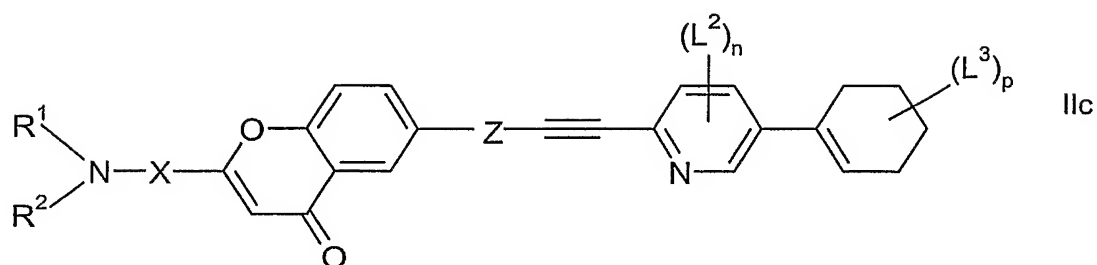
15 Der Begriff Heteroaryl umfasst vorzugsweise Pyridyl, Indolyl, Chinolinyl und Benzoxazolyl.

Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

20

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen können mit einer allgemeinen Formel IIa bis IIc, insbesondere IIa und IIb





beschrieben werden, in der

die Chroman- und Chromenon-Gruppe unsubstituiert oder ein- oder zweifach mit  $L^1$  substituiert  
5 ist,

$R^1$ ,  $R^2$ , X und Z eine der zuvor genannten Bedeutungen besitzen und

$L^1$ ,  $L^2$ ,

10  $L^3$ , unabhängig voneinander eine der für  $R^{20}$  angegebenen Bedeutungen besitzen, und

n, p unabhängig voneinander die Werte 0, 1 oder 2, p auch den Wert 3, bedeuten.

Bevorzugt bedeuten in den Formeln IIa bis IIId, insbesondere IIa und IIb

15 X eine unsubstituierte  $-CH_2-$ -Brücke oder

eine  $-CH_2-$ -Brücke, die ein- oder zweifach mit  $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere Methyl,  
substituiert ist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Bildung einer  $C_{3-6}$ -  
20 Cycloalkylgruppe, insbesondere Cyclopropyl, miteinander verbunden sein können,

Z eine Einfachbindung,

- 37 -

L<sup>1</sup> Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alko~~x~~ycarbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, insbesondere C<sub>1-3</sub>-Alkyl,

L<sup>2</sup> Fluor, Chlor, Brom, CN, Amino, CF<sub>3</sub>, Methoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl,

n 0 oder 1,

L<sup>3</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus den Bedeutungen Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy, ω-Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>2-4</sub>-Alkyl, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alko~~x~~ycarbonyl-, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, besonders bevorzugt Fluor, Chlor, Brom, Cyano, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy und Trifluormethoxy, mit der Maßgabe, dass ein Phenyl-Ring nur einfach mit Nitro substituiert sein kann, und

p 0, 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2.

Ganz besonders bevorzugt bedeuten in den Formeln IIa, IIb, IIc, IId

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-5</sub>-Alkenyl, C<sub>3-5</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, Dihydroxy-C<sub>3-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, (Hydroxy-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl, Pyridyl oder Benzyl, wobei eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkyl-alkylgruppe zusätzlich ein- oder zweifach mit Hydroxy und/oder Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, und/oder ein- oder mehrfach mit F oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl und/oder einfach mit CF<sub>3</sub>, Br, Cl oder CN substituiert sein kann, und wobei einer der Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> auch H bedeuten kann, und wobei Phenyl- und Pyridyl-Ringe ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup>, Phenyl auch einfach mit Nitro substituiert sein können, oder

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> sind miteinander verbunden und bilden zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe, die ausgewählt ist aus Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R<sup>13</sup> substituiert ist, und Morpholin,

worin ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R<sup>14</sup> ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte heterocyclische Gruppe über eine Einfachbindung mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy substituiert sein kann, wobei Cy ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl und Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, wobei Cy ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>20</sup> wie zuvor definiert ist und vorzugsweise ausgewählt ist aus Fluor, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl und Hydroxy, und

R<sup>14</sup> ausgewählt aus F, Cl, Br, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl und Pyridylamino, wobei in den genannten Bedeutungen jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

Die in dem experimentellen Teil aufgeführten Verbindungen, einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere sowie deren Gemische und deren Salze, sind erfindungsgemäß bevorzugt.

Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

Die Bezeichnung C<sub>1-n</sub>-Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

Die Bezeichnung C<sub>1-n</sub>-Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen (-CH<sub>2</sub>-), Ethylen (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1-Methyl-ethylen (-

CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-), 1,1-Dimethyl-ethylen (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), n-Prop-1,3-ylen (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1-Methylprop-1,3-ylen (-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2-Methylprop-1,3-ylen (-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

- 5 Der Begriff C<sub>2-n</sub>-Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl-, 5-  
10 Hexenyl etc..

Der Begriff C<sub>2-n</sub>-Alkinyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C≡C-Dreifachbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-  
15 Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 3-Methyl-2-butinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

Der Begriff C<sub>1-n</sub>-Alkoxy bezeichnet eine C<sub>1-n</sub>-Alkyl-O-Gruppe, worin C<sub>1-n</sub>-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-  
20 Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

Der Begriff C<sub>1-n</sub>-Alkylthio bezeichnet eine C<sub>1-n</sub>-Alkyl-S-Gruppe, worin C<sub>1-n</sub>-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, iso-Propylthio, n-  
25 Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

Der Begriff C<sub>1-n</sub>-Alkylcarbonyl bezeichnet eine C<sub>1-n</sub>-Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C<sub>1-n</sub>-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-  
30 Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

Der Begriff C<sub>3-n</sub>-Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische, vorzugsweise monocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl,  
35

- 40 -

Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyll, Norbonyll, Norcaryl, Adamantyl, etc..

Der Begriff C<sub>5-n</sub>-Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische, vorzugsweise monocarbocyclische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, etc..

Der Begriff C<sub>3-n</sub>-Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C<sub>3-n</sub>-Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C<sub>3-n</sub>-Cycloalkyl wie oben definiert ist.

Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc.. Eine besonders bevorzugte Bedeutung von "Aryl" ist Phenyl.

Der Begriff Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino- bezeichnet einen 4- bis 7-gliedrigen Ring, der 3 bis 6 Methylen-Einheiten sowie eine Imino-Gruppe aufweist, wobei die Bindung zum Rest des Moleküls über die Imino-Gruppe erfolgt.

Der Begriff Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-carbonyl bezeichnet einen zuvor definierten Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-Ring, der über die Imino-Gruppe mit einer Carbonyl-Gruppe verbunden ist.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranlyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyll, Chinozilinyll, Chinolinyll, Isochinolinyll, Chinoxalinyll, Naphthyridinyll, Pteridinyll, Carbazolyl, Azepinyll, Diazepinyll, Acridinyll, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten Vertreter heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme, insbesondere der oben aufgeführten Ringsysteme. Beispiele solcher partiell hydrierten Heterocyclen sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyll, Pyrazolinyll, Indolinyll, Oxazolidinyll, Oxazolinyll, Oxazepinyll, etc..

Besonders bevorzugt bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

Begriffe, wie C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-n</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1-n</sub>-alkyl, Heteroaryl-C<sub>1-n</sub>-alkyl, etc. bezeichnen C<sub>1-n</sub>-Alkyl, wie oben definiert, das mit einer C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

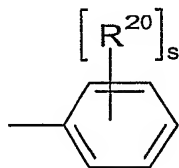
Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der angegebenen Bedeutungen. So können beispielsweise in der Gruppe Di-C<sub>1-4</sub>-alkyl-amino die beiden Alkylgruppen die gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen.

Der Begriff "ungesättigt", beispielsweise in "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den einfach oder mehrfach ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden vollständig ungesättigten Gruppen, insbesondere jedoch die ein- und zweifach ungesättigten Gruppen.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Die vorstehend und nachfolgend verwendete Schreibweise, bei der in einer cyclischen Gruppe eine Bindung eines Substituenten zur Mitte dieser cyclischen Gruppe hin dargestellt ist, bedeutet, sofern nicht anders angegeben, dass dieser Substituent an jede freie, ein H-Atom tragende Position der cyclischen Gruppe gebunden sein kann.

So kann in dem Beispiel



der Substituent  $R^{20}$  im Fall  $s = 1$  an

jede der freien Positionen des Phenylrings gebunden sein; im Fall  $s = 2$  können unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten  $R^{20}$  an unterschiedliche, freie Positionen des Phenylrings gebunden sein.

Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein.

Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine

- 5 C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder
- 10 Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl- oder R<sub>e</sub>CO-O-(R<sub>f</sub>CR<sub>g</sub>)-O-CO-Gruppe, in der

- 15 R<sub>e</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

R<sub>f</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

- 20 R<sub>g</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder R<sub>e</sub>CO-O-(R<sub>f</sub>CR<sub>g</sub>)-O-Gruppe, in der R<sub>e</sub> bis R<sub>g</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

- 25 Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluoriierte Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluoriierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluoriierte Alkylsulfinyl- und
- 30 Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B.

- 35 Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch



verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.

- 10 In den beiden nachfolgenden Reaktionsschemata A und B wird die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen A.5 und B.5 dargestellt, wobei  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, Z, W, A und B eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen aufweisen. Hal bedeutet Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Brom oder Iod, besonders bevorzugt Iod.

- 15 Gemäß Reaktionsschema A wird die Halogenverbindung A.1 mit der Alkinverbindung A.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt.

Eine hierbei bevorzugte Menge an Kupfer(I)iodid liegt im Bereich von 1 bis 15 mol%, insbesondere von 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1.

- 20 Geeignete Palladium-Katalysatoren sind beispielsweise  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ ,  $Pd(dppf)Cl_2$ . Der Palladium-Katalysator wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 15 mol%, insbesondere 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1 eingesetzt.

- 25 Geeignete Basen sind insbesondere Amine, wie beispielsweise Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin, sowie  $Cs_2CO_3$ . Die Base wird vorzugsweise mindestens in equimolarer Menge bezogen auf das Edukt A.1, im Überschuss oder auch als Lösungsmittel eingesetzt. Des weiteren sind geeignete Lösungsmittel Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von etwa 2 bis 24 Stunden in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

30

Die erhaltene Alkinverbindung A.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind dem Fachmann als solche bekannt. Vorteilhafte Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Dichlormethan.

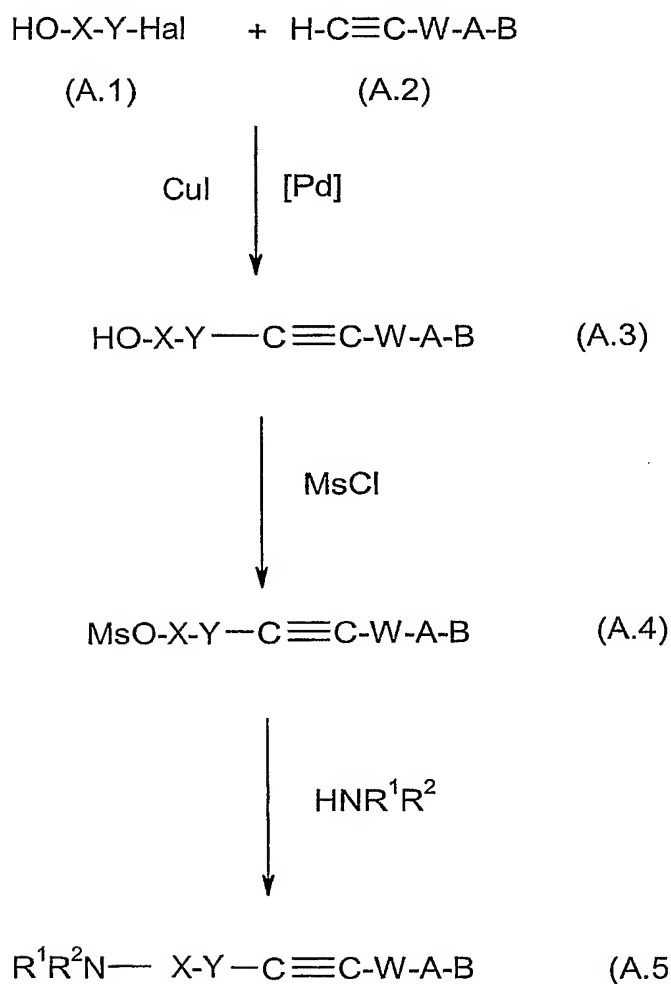
- 35 Geeignete Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise in einem Bereich von 0 bis 30°C.

Die das Methansulfonat-Derivat A.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Methansulfonat-Derivat A.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin  $\text{H-NR}^1\text{R}^2$  zu dem Endprodukt A.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt.

Besitzt das Amin  $\text{H-NR}^1\text{R}^2$  eine weitere primäre oder sekundäre Aminfunktion, so wird diese vorteilhaft vorher mit einer Schutzgruppe versehen, die nach beendeter Reaktion unter Verwendung literaturbekannter Verfahren wieder abgespalten werden kann. Das so erhaltene Produkt kann beispielsweise durch Umsetzung mit einer entsprechenden Säure in die Salzform überführt werden. Ein hierbei bevorzugtes molares Verhältnis des Derivats A.4 zur Aminverbindung liegt im Bereich von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5. Geeignete Lösungsmittel sind Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische.

Die Umsetzung zum Produkt A.5 erfolgt vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

#### 15 Reaktionsschema A:

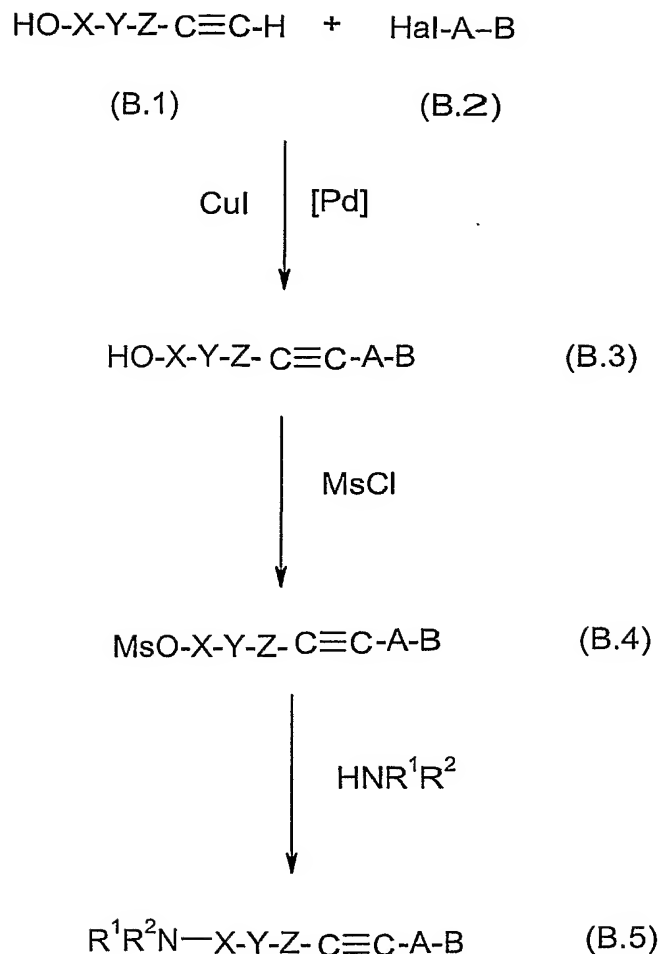


Gemäß Reaktionsschema B wird die Halogenverbindung B.2 mit der Alkinverbindung B.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

Die erhaltene Alkinverbindung B.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind wiederum dem zu Schema A Gesagtem zu entnehmen.

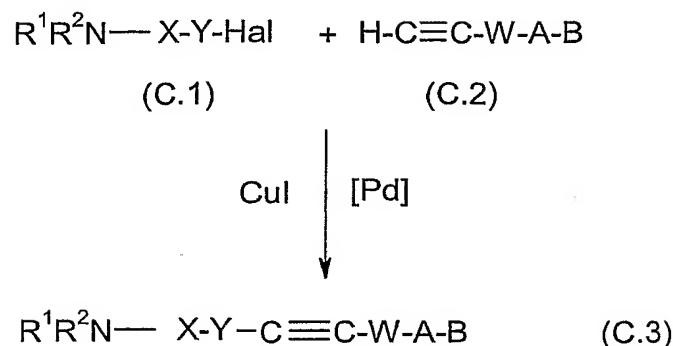
Die das Methansulfonat-Derivat B.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Methansulfonat-Derivat B.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin  $\text{H-NR}^1\text{R}^2$  zu dem Endprodukt B.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt. Auch hier finden die Ausführungen zu Schema A Anwendung.

Reaktionschema B:



- 5 Gemäß dem weiteren Reaktionsschema C wird die Halogenverbindung C.1 mit der Alkinverbindung C.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem
- 10 Produkt C.3 umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

Reaktionsschema C:



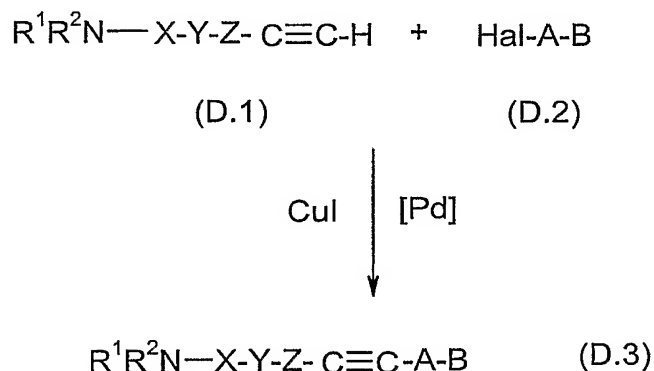
5

Eine hierzu alternative Synthese ist in dem Reaktionsschema D dargestellt. Hiernach wird die Halogenverbindung D.2 mit der Alkinverbindung D.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem Produkt D.3 umgesetzt. Auch hier sind die Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, den Erläuterungen zu Reaktionsschema A zu entnehmen.

10

Reaktionsschema D:

15



20

Die Umsetzungen gemäß der Schemata A, B, C und D sind besonders vorteilhaft mit den entsprechenden Iod-Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 durchzuführen. Für den Fall, dass Hal in den Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 Brom bedeutet, ist es vorteilhaft diese zuvor in die entsprechende Iodverbindung zu überführen. Ein hierbei besonders vorteilhaftes Verfahren ist die Aryl-Finkelstein-Reaktion (Klapars, Artis; Buchwald, Stephen L.. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. Journal of the American Chemical Society (2002), 124(50), 14844-14845). So kann beispielsweise die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 mit Natriumiodid in Gegenwart von *N,N'*-Dimethyl-ethylendiamin und

25

Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zur entsprechenden Iodverbindung umgesetzt werden. Ein hierbei vorteilhaftes molares Verhältnis der Halogenverbindung zu Natriumiodid ist 1 : 1,8 bis 1 : 2,3. *N,N'*-Dimethyl-ethylendiamin wird vorteilhaft in einem molaren Verhältnis von 10 bis 30 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 eingesetzt.

- 5 Bevorzugte Mengen an Kupfer(I)iodid liegen im Bereich von 5 bis 20 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2. Ein hierbei geeignetes Lösungsmittel ist beispielsweise 1,4-Dioxan. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von etwa 20 bis 110°C. Die Umsetzung ist nach 2 bis 72 Stunden im wesentlichen beendet.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorteilhaft auch nach den in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen Verfahren zugänglich, wobei diese hierzu auch mit dem Fachmann beispielsweise aus der Literatur bekannten Verfahren kombiniert werden können.

- 15 Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

- 20 Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven  
25 Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

- 30 Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit  
35 getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser

gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

- 5 Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.
- 10 Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder
- 15 acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure,
- 20 Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, insbesondere des
- 25 Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-

30 Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen

35 und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen

Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

- 5 Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.
- 10 Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Adipositas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Adipositas umfasst vor allem exogener Adipositas, hyperinsulinärer Adipositas, hyperplasmischer Adipositas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Adipositas,
- 15 hypothyroider Adipositas, hypothalamischer Adipositas, symptomatischer Adipositas, infantiler Adipositas, Oberkörperadipositas, alimentärer Adipositas, hypogonadaler Adipositas, zentraler Adipositas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.
- 20 Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.
- 25 Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen zählen.
- 30 Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere solcher die mit Adipositas einhergehen, wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen Komplikationen,
- 35 einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz,



- 51 -

Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet.

Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei die überaktive Blase und der Harndrang mit oder nicht mit benigner Prostatahyperplasie in Verbindung zu stehen brauchen.

Allgemein sind die erfindungsgemäßen Verbindungen potentiell geeignet, Abhängigkeiten, wie beispielsweise Alkohol- und/oder Nikotinabhängigkeit, und/oder Entzugssymptome, wie beispielsweise eine Gewichtszunahme bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern, vorzubeugen und/oder zu behandeln. Unter "Abhängigkeit" wird hier allgemein ein unwiderstehlicher Drang, ein Suchtmittel einzunehmen und/oder bestimmte Handlungen auszuführen, insbesondere um entweder ein Gefühl des Wohlbefindens zu erzielen oder um Missempfindungen auszuschalten, verstanden. Insbesondere wird hier unter "Abhängigkeit" eine Suchtmittel-Abhängigkeit verstanden. Unter "Entzugssymptomen" werden hier allgemein Symptome verstanden, die beim Entzug von Suchtmitteln bei von einer oder mehreren solcher Suchtmitteln abhängigen Patienten auftreten oder auftreten können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere potentiell als Wirkstoffe zur Reduzierung oder zum Beenden des Konsums von Tabak, zur Behandlung oder Vorbeugung einer Nikotin-Abhängigkeit und/oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Nikotin Entzugssymptomen, zur Reduzierung des Verlangens nach Tabak und/oder Nikotin und allgemein als Mittel gegen das Rauchen geeignet. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich sein, um der bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern typischen Gewichtszunahme vorzubeugen oder diese zumindest zu reduzieren. Die Substanzen können weiterhin als Wirkstoffe geeignet sein, die das Verlangen auf und/oder einen Rückfall in eine Abhängigkeit von Suchtmitteln verhindern oder zumindest reduzieren. Unter Suchtmittel werden insbesondere aber nicht ausschließlich psycho-motorisch aktive Substanzen, wie Betäubungsmittel oder Rauschdrogen, insbesondere Alkohol, Nikotin, Kokain, Amphetamin, Opiate, Benzodiazepine und Barbiturate verstanden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht,

vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils einmal bis dreimal täglich.

5 Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser,  
10 Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

15 Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch Lebensmittel, die fest oder flüssig sein  
20 können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen  
25 verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- 30 - Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- 35 - Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline,  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitoren,  $\beta$ 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

Insulin Sensibilisatoren umfassen Glitazone, insbesondere Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolzamide, Acetohexamide, Glycropyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus Escherichia coli oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

$\alpha$ -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.

$\beta$ 3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipizid, Glyburide.

5

Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren, DPPIV Blocker, GLP-1 oder GLP-1 Analoge, SGLT-2 Inhibitoren.

10

Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitors ist Pimagedine.

15

Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

DPPIV Blocker sind beispielsweise LAF237 (Novartis), MK431 (Merck) sowie 815541, 823093 und 825964 (alle GlaxoSmithkline).

20

GLP-1 Analoge sind beispielsweise Liraglutide (NN2211) (NovoNordisk), CJC1131 (Conjuchem), Exenatide (Amlyin).

SGLT-2 Inhibitoren sind beispielsweise AVE-2268 (Aventis) und T-1095 (Tanabe, Johnson&Johnson).

25

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadiol, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

30

Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

35

Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas umfassen Lipstatin.

Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-

Adipositas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die  $\beta_3$  Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Anti-Adipositas oder anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben:

Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine, Fenfluramine, oder ein 5-HT<sub>2C</sub> Agonist wie BVT.933 oder APD356, oder Duloxetine), ein Dopamin-Agonist (wie beispielsweise Bromocriptine oder Pramipexol), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist (Rimonabant, ACOMPLIA TM), ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Fettsäuresynthase (FAS) Antagonist, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin, AC 2993, CJC-1131, ZP10 oder GRT0203Y, DPPIV Hemmer und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine. Zudem sind in diesem Zusammenhang Therapieformen zu erwähnen, die durch Steigerung der Fettsäureoxidation in peripherem Gewebe zu Gewichtsverlust führen, wie beispielsweise Hemmer der Acetyl-CoA Carboxylase.

Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.

Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil,  
5 Valsartan, Irbesartan, CS-866, E4177.

Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

10 HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.

Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

15 Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen z.B. Medikamente die den HDL Spiegel erhöhen, wie z.B. Nikotinsäure und deren Derivate bzw. Zubereitungen, wie z.B. Niaspan, sowie Agonisten des Nikotinsäurerezeptors.

Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs), insbesondere COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Meloxicam oder Ibuprofen.  
20

Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

25 Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.  
30

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu  
35 reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen Verbindungen

vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind. Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine diagnostizierte Adipositas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten Miktionsstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen. Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-,  $^1\text{H}$ -NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden  $R_f$ -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten  $R_f$ -Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei  $\text{NH}_3$ -Lösungen beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von  $\text{NH}_3$  in Wasser. Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen. Bei den asymmetrischen Dihydroxylierungen werden der von der Firma Aldrich vertriebene „AD-Mix Alpha“ (Artikelnummer: 39,275-8) und „AD-Mix-Beta“ (Artikelnummer: 39,276-6) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70 my) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200  $\mu\text{m}$ , Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet. Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methoden A, B und C)

5 Methode A:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Methode B:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4	10	90
10	10	90
11	90	10

Methode C:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
8	50	50
9	10	90
10	10	90
11	90	10

10

Präparative Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 30 x 100 mm; Säulentemperatur: Raumtemperatur; Fluss: 30 mL / min; Detektion bei 254 nm.

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

15

Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.



Temperaturen werden in Grad Celsius (°C) angegeben; Zeiträume werden in der Regel in Minuten (min), Stunden (h) oder Tage (d) angegeben.

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

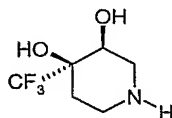
5

Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

	abs.	absolut
	CDI	Carbonyldiimidazol
	Cyc	Cyclohexan
10	DCM	Dichlormethan
	DIPE	Diisopropylether
	DMF	Dimethylformamid
	DMSO	Dimethylsulfoxid
	dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
15	EtOAc	Essigsäureethylester
	EtOH	Ethanol
	i. vac.	im Vakuum
	MeOH	Methanol
	MTBE	Methyl-tert-butylether
20	PE	Petrolether
	RT	Raumtemperatur (ca. 20°C)
	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid-hydrat
	THF	Tetrahydrofuran
	verd.	verdünnt
25	→*	kennzeichnet die Bindungsstelle eines Rests

### Amin A1

(3S,4R)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol



30 A1a 1-Benzyl-4-trifluormethyl-pyridiniumchlorid

Zu einer Lösung von 10.0 g (65.94 mmol) 4-Trifluormethyl-pyridin in 40 mL Acetonitril wird eine Lösung von 7.59 mL (65.94 mmol) Benzylchlorid in 10 mL Acetonitril zugegeben und das Gemisch 2 h bei 80 °C gerührt. Weitere 1.5 mL Benzylchlorid werden zugegeben und das Gemisch 22 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt und mit MTBE

- 60 -

versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit MTBE gewaschen, i. vac. getrocknet und im Exsikkator gelagert.

Ausbeute: 14.48 g (80% d. Theorie)

$C_{13}H_{11}F_3N \cdot Cl$  (M= 273.681)

5 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 238      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 238

A1b 1-Benzyl-4-trifluormethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

10 Zu einer Lösung von 14.48 g (52.91 mmol) 1-Benzyl-4-trifluormethyl-pyridiniumchlorid in 100 mL EtOH wird unter starker Kühlung bei 0 °C portionsweise 3.0 g (79.36 mmol) NaBH<sub>4</sub> zugegeben, anschliessend die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei 14 °C gerührt. Unter Kühlung werden innerhalb von 30 min 50 mL Wasser und anschliessend 50 mL EtOH zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 30 min gerührt, die entstandenen Suspension filtriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 11.72 g (92% d. Theorie)

15  $C_{13}H_{14}F_3N$  (M= 241.252)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 242      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 242

HPLC-MS: 3.60 min (Methode B)

A1c (3S,4R)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

20 43.80 g AD-Mix-Beta werden in 3 L tert-Butanol/Wasser (1:1) vorgelegt und 20 min bei RT gerührt. Das Gemisch wird auf 0 °C gekühlt, 2.97 g (31.25 mmol) Methansulfonamid und 7.54 g (31.25 mmol) 1-Benzyl-4-trifluormethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin werden zugegeben, das Kühlbad entfernt und 8 d bei RT gerührt. Weitere 22 g AD-Mix-Beta und 1.5 g Methansulfonamid werden zugegeben und erneut 7 d bei RT gerührt. 11.2 g Natriumsulfit  
25 werden zugegeben und 1 h gerührt. 200 mL halbgesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung werden zugegeben und die wässrige Phase mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels MPLC-MS (Grom-Sil 120 ODS 4, 10 µm, Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 90:10 → 10:90 in 10 Min) gereinigt. Die Eluate werden vereinigt, i. vac. eingeeengt und mit 100 mL  
30 halbgesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 1.51 g (17% d. Theorie)

$C_{13}H_{16}F_3NO_2$  (M= 275.267)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 276      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 276

35 R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

A1d (3S,4R)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

- 61 -

Ein Gemisch von 1.50 g (5.45 mmol) (3S,4R)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol und 170 mg Pd/C (10%) in 17 mL MeOH wird bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck 5 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

Ausbeute: 910 mg (90% d. Theorie)

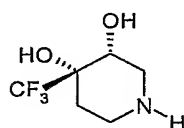
5  $C_6H_{10}F_3NO_2$  (M= 185.144)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 186 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 186

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 7:3:0.3)

### Amin A2

10 (3R,4S)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol



A2a (3R,4S)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1c ausgehend von Zwischenprodukt A1b und AD-Mix-Alpha erhalten.

Das Rohprodukt wird mittels HPLC-MS gereinigt.

15 Ausbeute: 1.09 g (16% d. Theorie)

$C_{13}H_{16}F_3NO_2$  (M= 275.267)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 276 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 276

HPLC-MS: 3.70 min (Methode A)

20 A2b (3R,4S)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1d ausgehend aus (3R,4S)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 665 mg (91% d. Theorie)

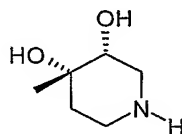
$C_6H_{10}F_3NO_2$  (M= 185.144)

25 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 186 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 186

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 7:3:0.3)

### Amin A3

(3R,4S)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol



30

A3a 1-Benzyl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

- 62 -

Das Produkt wird analog A1b ausgehend von 10.0 g (45.5 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-pyridiniumchlorid erhalten.

Ausbeute: 7.15 g (84% d. Theorie)

$C_{13}H_{17}N$  (M= 187.281)

5 ber.: Molpeak  $(M+H)^+$ : 188 gef.: Molpeak  $(M+H)^+$ : 188

$R_f$ -Wert: 0.95 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $NH_3$  9:1:0.1)

A3b (3R,4S)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol

Unter Stickstoffatmosphäre werden 14 g AD-Mix-Alpha in 50 mL Wasser und 50 mL tert-Butanol  
 10 vorgelegt und die Mischung 20 min bei RT gerührt. Anschliessend wird auf 0°C gekühlt, 0.95 g  
 (10.0 mmol) Methansulfonsäureamid und 1.87 g (10.0 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-1,2,3,6-  
 tetrahydro-pyridin zugegeben, das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT  
 gerührt. Zum Reaktionsgemisch werden 3.5 g Natriumsulfit zugegeben und 1 h nachgerührt.  
 Man versetzt mit 200 mL DCM und 200 mL gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung, trennt die organische  
 15 Phase ab und extrahiert diese mit 100 mL  $KHSO_4$ -Lösung. Die wässrige Phase wird mit  
 gesättigter  $K_2CO_3$ -Lösung alkalisch gestellt, mit 200 mL EtOAc extrahiert und die organische  
 Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird das  
 Rohprodukt chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $NH_3$  19:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 1.23 g (56% d. Theorie)

20  $C_{13}H_{19}NO_2$  (M= 221.296)

ber.: Molpeak  $(M+H)^+$ : 222 gef.: Molpeak  $(M+H)^+$ : 222

$R_f$ -Wert: 0.56 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $NH_3$  19:1:0.1)

A3c (3R,4S)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol

25 Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 1.23 g (5.57 mmol) (3R,4S)-1-Benzyl-4-methyl-  
 piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 730 mg (quant. Ausbeute)

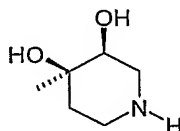
$C_6H_{13}NO_2$  (M= 131.173)

ber.: Molpeak  $(M+H)^+$ : 132 gef.: Molpeak  $(M+H)^+$ : 132

30 HPLC-MS: 0.93 min (Methode C)

#### Amin A4

(3S,4R)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol



## A4a (3S,4R)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 5.0 g (26.7 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin und AD-Mix-Beta erhalten.

Ausbeute: 4.68 g (79% d. Theorie)

5  $C_{13}H_{19}NO_2$  (M= 221.296)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 222 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 222

R<sub>F</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

## A4b (3S,4R)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol

10 Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 4.68 g (21.14 mmol) (3S,4R)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 2.33 g (84% d. Theorie)

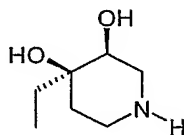
$C_6H_{13}NO_2$  (M= 131.173)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 132 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 132

15 R<sub>F</sub>-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

Amin A5

(3S,4R)-4-Ethyl-piperidin-3,4-diol



20 A5a 1-Benzyl-4-ethyl-pyridiniumchlorid

Das Produkt wird analog A1a ausgehend von 100 mL (933 mmol) 4-Ethylpyridin erhalten.

Ausbeute: 143 g (66% d. Theorie)

$C_{14}H_{16}N \cdot Cl$  (M= 233.736)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 198 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 198

25 R<sub>F</sub>-Wert: 0.12 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

## A5b 1-Benzyl-4-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Das Produkt wird analog A1b ausgehend von 143 g (614 mmol) 1-Benzyl-4-ethyl-pyridiniumchlorid erhalten.

30 Ausbeute: 99 g (80% d. Theorie)

$C_{14}H_{19}N$  (M= 201.307)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 202 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 202

R<sub>F</sub>-Wert: 0.91 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

A5c (3S,4R)-1-Benzyl-4-ethyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 14.37 g (71.4 mmol) 1-Benzyl-4-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin und AD-Mix-Beta erhalten.

Ausbeute: 11.46 g (68% d. Theorie)

5  $C_{14}H_{21}NO_2$  (M= 235.322)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 236 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 236

R<sub>F</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 95:5:0.5)

A5d (3S,4R)-4-Ethyl-piperidin-3,4-diol

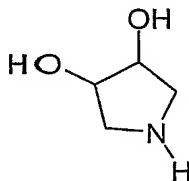
10 Das Produkt kann analog A1d ausgehend von (3S,4R)-1-Benzyl-4-ethyl-piperidin-3,4-diol erhalten werden.

Analog zur beschriebenen Sequenz kann das Enantiomer (3R,4S)-4-Ethyl-piperidin-3,4-diol erhalten werden.

15

#### Amin A6

cis-Pyrrolidin-3,4-diol



A6a 1-Benzyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol

20 Zu einer Lösung von 10 mL (127 mmol) 2,5-Dihydro-1H-pyrrol in 100 mL Acetonitril werden 14.6 mL (127 mmol) Benzylchlorid zuge tropft, wobei sich das Reaktionsgemisch auf 45°C erwärmt. Nach 1.5 h wird zur Suspension 300 mL MTBE gegeben, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 19:1:0.1) gereinigt.

25 Ausbeute: 4.0 g (20% d. Theorie)

$C_{11}H_{13}N$  (M= 159.228)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 160 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 160

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 19:1:0.1)

30 A6b cis-1-Benzyl-pyrrolidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 4.0 g (25.1 mmol) 1-Benzyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol und AD-Mix-Beta erhalten.

Ausbeute: 0.97 g (20% d. Theorie)

- 65 -

 $C_{11}H_{15}NO_2$  (M= 193.242)ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 194    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 194R<sub>F</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

## 5    A6c    cis-Pyrrolidin-3,4-diol

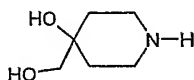
Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 0.97 g (5.04 mmol) cis-1-Benzyl-pyrrolidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 0.52 g (quant. Ausbeute)

 $C_4H_9NO_2$  (M= 103.120)10    ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 104    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 104R<sub>F</sub>-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 5:5:0.5)Amin A7

4-Hydroxymethyl-piperidin-4-ol

15



A7a    1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidin-4-ol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 3.15 g (16.83 mmol) 1-Benzyl-4-methylen-piperidin und AD-Mix-Alpha erhalten.

Ausbeute: 2.92 g (79% d. Theorie)

20     $C_{13}H_{19}NO_2$  (M= 221.296)ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 222    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 222R<sub>F</sub>-Wert: 0.12 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

A7b    4-Hydroxymethyl-piperidin-4-ol

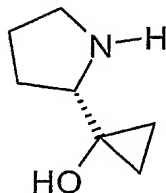
25    Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 2.92 g (13.21 mmol) 1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidin-4-ol erhalten.

Ausbeute: 1.88 g (quant. Ausbeute)

 $C_6H_{13}NO_2$  (M= 131.173)ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 132    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 13230    R<sub>F</sub>-Wert: 0.06 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 5:5:0.5)

Amin A8

(S)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopropanol



A8a 1-((S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-cyclopropanol

- 5 Zu einer auf  $-15^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von 5.0 g (21.43 mmol) N-Benzyl-L-prolinethylester in 80 mL trockenem Diethylether werden zuerst langsam 6.91 mL (23.57 mmol) Titan(IV)-isopropoxid und dann 14.3 mL (42.9 mmol, 3 M in Diethylether) Ethylmagnesiumbromid zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschliessend werden bei ca  $10^{\circ}\text{C}$  5.4 mL (42.9 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex zugesetzt und weitere 75 h bei RT
- 10 gerührt. Unter Kühlen wird mit 50 mL 1 M NaOH versetzt, 1 h bei RT nachgerührt, mit 100 mL Diethylether versetzt, die organische Phase abgetrennt und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.745 g (16% d. Theorie)

- 15  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$  (M= 217.307)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 218 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 218 $R_f$ -Wert: 0.17 (Kieselgel, EtOAc)

A8b (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopropanol

- 20 Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 745 mg (3.43 mmol) 1-((S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-cyclopropanol erhalten.

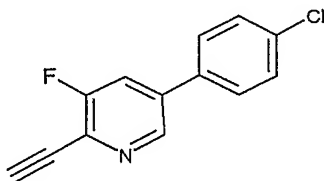
Ausbeute: 350 mg (80% d. Theorie)

 $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$  (M= 127.184)ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 128 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 128

- 25  $R_f$ -Wert: 0.10 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  5:5:0.5)

Zwischenprodukt A9

5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin





## A9a 2,5-Dibrom-3-fluor-pyridin

Zu einer Lösung von 6.50 g (25.80 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin-3-ylamin und 15 mL konz. HCl (180.62 mmol) in 15 mL Wasser wird bei -5 °C eine Lösung von 1.78 g (25.80 mmol) Natriumnitrit in 3.5 mL Wasser zugetropft und das Gemisch 30 min gerührt. Bei 0 °C werden  
5 11.41 mL (77.41 mmol) Hexafluorphosphorsäure (60% in Wasser) zugegeben und das Gemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Das gebildete Diazoniumsalz wird abfiltriert, mit kaltem Wasser, Isopropanol und Diethylether gewaschen und im Exsikkator i. vac. getrocknet. Petrolether (100-140 °C) wird auf 90 °C erhitzt, das Diazoniumsalz wird portionsweise zugegeben und das Gemisch gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden kann. Das  
10 Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt, mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisch gestellt und die wässrige Phase mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wird in DCM gelöst, über Kieselgel filtriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

15 Ausbeute: 3.30 (51% d. Theorie)

C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>FN (M= 254.883)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 253/255/257 (Br<sub>2</sub>) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 253/255/257 (Br<sub>2</sub>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.63 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1)

## 20 A9b 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-3-fluor-pyridin

Unter einer Argonatmosphäre wird zu einer Lösung von 3.20 g (12.56 mmol) 2,5-Dibrom-3-fluor-pyridin, 5.22 mL Triethylamin (37.67 mmol), 59.8 mg (0.31 mmol) CuI und 220.3 mg (0.31 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid in 30 mL abs. THF bei 15 °C 2.62 mL (13.811 mmol) tert-Butyl-ethinyl-dimethyl-silan zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt.  
25 Dann werden erneut 1 mL tert-Butyl-ethinyl-dimethyl-silan zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird mit halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 5% NH<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/DCM 9:1) gereinigt.

30 Ausbeute: 1.62 g (41% d. Theorie)

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrFNSi (M= 314.269)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 314/316 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 314/316 (Br)

HPLC-MS: 7.85 min (Methode B)

## A9c 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin

Zu einer Lösung von 1.61 g (5.14 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-3-fluor-pyridin und 0.90 g (5.65 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 30 mL 1,4-Dioxan werden 10 mL MeOH, 10 mL 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und 94 mg (0.13 mmol) PdCl<sub>2</sub>(dppf) zugegeben und das  
 5 Gemisch 15 min unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingeeengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser und halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/DCM 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.25 g (70% d. Theorie)

10 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClFNSi (M= 345.913)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 346/348 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 346/348 (Cl)

HPLC-MS: 8.83 min (Methode B)

## A9d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin

15 Zu einer Lösung von 1.25 g (3.61 mmol) 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin in 30 mL DCM wird bei RT 1.14 g (3.61 mmol) TBAF zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit PE verrührt, der Niederschlag abfiltriert, mit PE gewaschen und an Luft getrocknet.

20 Ausbeute: 0.72 g (86% d. Theorie)

C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>ClFN (M= 231.653)

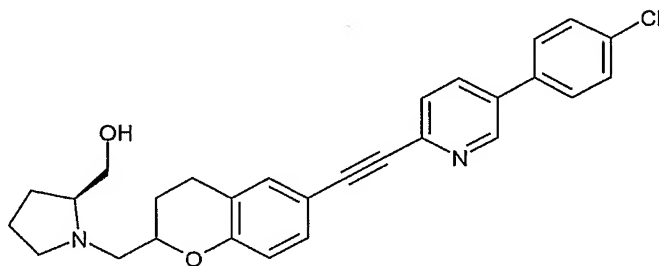
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 232/234 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 232/234 (Cl)

HPLC-MS: 5.81 min (Methode B)

25

Beispiel 1.1

((S)-1-{6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-benzopyran-2-ylmethyl}-pyrrolidin-2-yl)-methanol



## 1.1a (6-Iod-1-benzopyran-2-yl)-methanol

Zu einer Lösung von 1.64 g (10.00 mmol) 1-Benzopyran-2-yl-methanol und 1.40 g (5.50 mmol) Iod in 15 mL DCM wird eine fein verriebene Mischung aus 4 g Kieselgel (0.2-0.5 mm) und 2.02 g (5.0 mmol) Eisen(III)nitrat-nonahydrat zugegeben und 12 h bei RT gerührt. Weitere 5 g Kieselgel werden zugegeben und das Reaktionsgemisch i. vac. eingeeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 7:3) ergab das Produkt.

Ausbeute: 1.80 g (62% d. Theorie)

$C_{10}H_{11}O_2$  (M= 290.098)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 290    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 290

R<sub>F</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

## 1.1b 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-pyridin

Unter einer Argonatmosphäre wird zu einer Lösung von 49.90 g (201.01 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 43.00 mL (225.57 mmol) tert-Butyl-ethinyl-dimethyl-silan in 500 mL abs. THF und 120 mL Triethylamin bei -7 °C 0.80 g (4.20 mmol) CuI und 2.90 g (4.13 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid zugegeben und das Gemisch 30 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird 3.5 h bei RT gerührt, anschliessend filtriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde in 1 L EtOAc gelöst, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 59.5 g (quant. Ausbeute)

$C_{13}H_{18}BrNSi$  (M= 296.278)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 296/298 (Br)    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 296/298 (Br)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

## 1.1c 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Zu einer Lösung von 59.5 g (201.01 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-pyridin und 36.5 g (233.40 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 600 mL 1,4-Dioxan werden 250 mL MeOH, 220 mL 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und 1.80 g (2.46 mmol) PdCl<sub>2</sub>(dppf) zugegeben und das Gemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingeeengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser und halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyc/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 38.5 g (58% d. Theorie)

$C_{19}H_{22}ClNSi$  (M= 327.923)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 328/330 (Cl)    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 328/330 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

1.1d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin

Zu einer Lösung von 46.50 g (142.00 mmol) 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin in 1 L DCM werden bei RT 43.66 g (156.00 mmol) TBAF zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wird mit DIPE verrührt, der Niederschlag abfiltriert und mit PE gewaschen.

Ausbeute: 26.0 g (86% d. Theorie)

C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>ClN (M= 213.662)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 214/216 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 214/216 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1)

1.1e {6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-benzopyran-2-yl}-methanol

Unter einer Argonatmosphäre wird zu einer Lösung von 1.62 g (5.58 mmol) (6-iod-1-benzopyran-2-yl)-methanol, 1.20 g (5.60 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin, 204.1 mg (0.25 mmol) PdCl<sub>2</sub>(dppf) und 2.36 mL (17.00 mmol) Triethylamin in 50 mL Acetonitril 48.6 mg (0.25 mmol) CuI zugegeben und das Gemisch 6 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und an Luft getrocknet. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient DCM/EtOAc 100:0 → 50:50 in 30 min) gereinigt.

Ausbeute: 0.85 g (41% d. Theorie)

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> (M= 375.847)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 376/378 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 376/378 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, DCM/EtOAc 9:1)

1.1f Methansulfonsäure-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-benzopyran-2-ylmethylester

Zu einer Lösung von 0.85 g (2.26 mmol) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-benzopyran-2-yl}-methanol und 403 µL (5.00 mmol) Pyridin in 20 mL DCM werden bei 0 °C 389 µL (5.00 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Weitere 806 µL (10.00 mmol) Methansulfonsäurechlorid werden zugegeben und das Gemisch 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und verd. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, DCM/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.70 g (68% d. Theorie)

$C_{24}H_{20}ClNO_4S$  (M= 453.939)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 454/456 (Cl)    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 454/456 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert:        0.53 (Kieselgel, DCM/EtOAc 9:1)

- 5    1.1g    ((S)-1-{6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-benzopyran-2-ylmethyl}-pyrrolidin-2-yl)-methanol

Eine Lösung von 113.5 mg (0.25 mmol) Methansulfonsäure-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-benzopyran-2-ylmethylester und 120 µL (1.10 mmol) (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-methanol in 2 mL DMF wird 24 h bei 80 °C gerührt und anschliessend auf Wasser gegossen. Der

- 10    Niederschlag wird mit Wasser, wenig Aceton und DIPE gewaschen und an Luft getrocknet.

Ausbeute:        80 mg (70% d. Theorie)

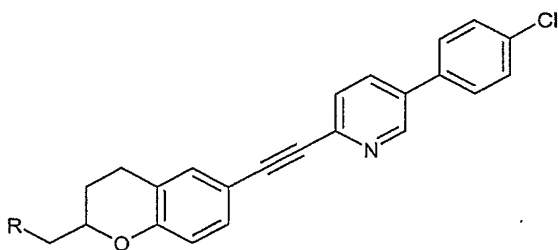
$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$  (M= 458.979)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 459/461 (Cl)    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 459/461 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert:        0.28 (Kieselgel, DCM/EtOAc 9:1)

15

Analog werden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-benzopyran-2-ylmethylester (Beispiel 1.1f) hergestellt:



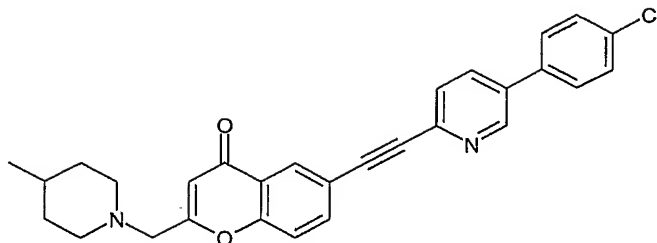
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massenspektrum	R <sub>F</sub> -Wert (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)
1.2		17	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] <sup>+</sup>	0.40
1.3		76	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] <sup>+</sup>	0.40

20

#### Beispiel 2.1

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on

- 72 -



## 2.1a 6-Brom-2-hydroxymethyl-1-benzopyran-4-on

Zu einer Lösung von 26.91 g (100.00 mmol) 6-Brom-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure in 250 mL THF werden 17.03 g (105.00 mmol) CDI zugegeben und das Gemisch bis zum Ende der Gasentwicklung im Wasserbad erwärmt. Dieses Gemisch wird auf eine Suspension von 1.89 g (50.00 mmol) Natriumborhydrid in 500 mL Wasser gegossen, wobei die Temperatur unter 10 °C gehalten wird, und weitere 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 500 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gegossen, 1 h bei RT gerührt und die wässrige Phase mit DIPE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 19.50 g (76% d. Theorie)

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>3</sub> (M= 255.065)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 255/257 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 255/257 (Br)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

## 2.1b 6-Brom-2-brommethyl-1-benzopyran-4-on

Zu einer Lösung von 2.55 g (10.00 mmol) 6-Brom-2-hydroxymethyl-1-benzopyran-4-on in 50 mL MTBE wird bei 0 °C eine Lösung von 0.47 mL (5.00 mmol) Phosphortribromid in 2.5 mL MTBE zugetropft und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Eiswasser wird zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit Eiswasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient PE/EtOAc 80:20 → 50:50 in 20 Min) gereinigt.

Ausbeute: 1.69 g (53% d. Theorie)

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 317.961)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 317/319/321 (2Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 317/319/321 (2Br)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.63 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4)

## 2.1c 6-Brom-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on

Eine Mischung von 0.60 g (1.89 mmol) 6-Brom-2-brommethyl-1-benzopyran-4-on, 223 µL (1.89 mmol) 4-Methylpiperidin und 525 mg (3.80 mmol) Kaliumcarbonat in 50 mL Acetonitril wird 3 h bei RT gerührt und anschliessend i. vac. eingengt. Der Rückstand wird in MTBE

aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 450 mg (71% d. Theorie)

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$  (M= 336.224)

5 ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 336/338 (Br) gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 336/338 (Br)

HPLC-MS: 3.90 min (Methode B)

#### 2.1d 6-Iod-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on

Unter einer Argonatmosphäre wird eine Mischung von 450 mg (1.34 mmol) 6-Brom-2-(4-methyl-  
10 piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on, 26 mg (0.134 mmol)  $\text{CuI}$ , 400 mg (2.68 mmol)  $\text{NaI}$  und  
28  $\mu\text{L}$  (0.268 mmol)  $\text{N,N'$ -Dimethyl-ethan-1,2-diamin in 1.4 mL 1,4-Dioxan 20 h auf 110 °C  
erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit verdünnter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und die wässrige  
Phase mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  
15  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wird mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus  
C18 Amid-Phase 5  $\mu\text{m}$ , Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90  $\rightarrow$  90 / 10  
v/v) gereinigt. Die Eluate werden i. vac. eingengt, mit 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung versetzt und die  
wässrige Phase mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden  
über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 220 mg (43% d. Theorie)

20  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{INO}_2$  (M= 383.224)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 384 gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 384

HPLC-MS: 4.0 min (Methode B)

#### 2.1e 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran- 25 4-on

Das Produkt wird analog zu Beispiel 1.1e ausgehend von 6-Iod-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (Beispiel 1.1d) erhalten. Das Rohprodukt wird mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5  $\mu\text{m}$ , Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90  $\rightarrow$  90 / 10 v/v) gereinigt.

30 Ausbeute: 20.5 mg (22% d. Theorie)

$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$  (M= 468.974)

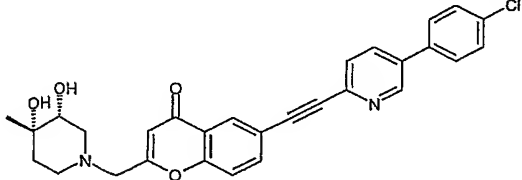
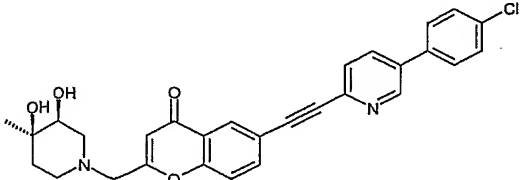
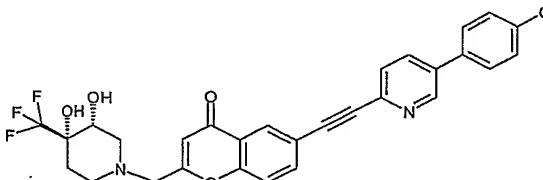
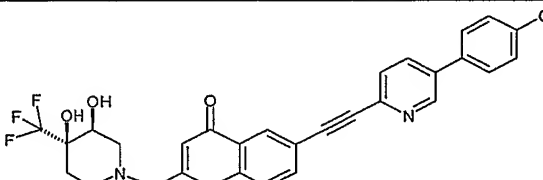
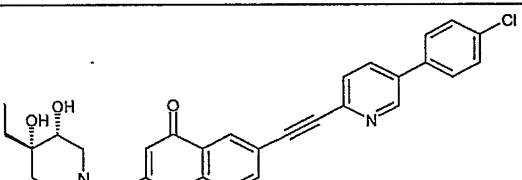
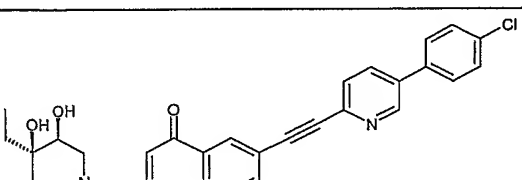
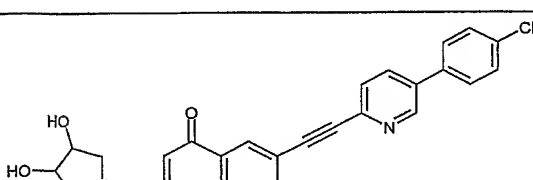
ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 469/471 (Cl) gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 469/471 (Cl)

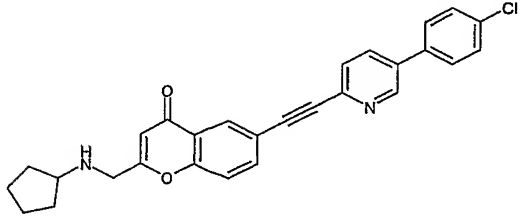
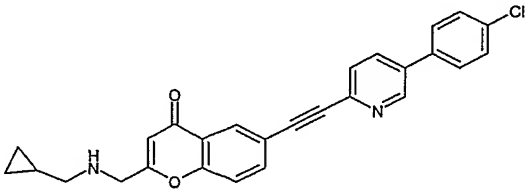
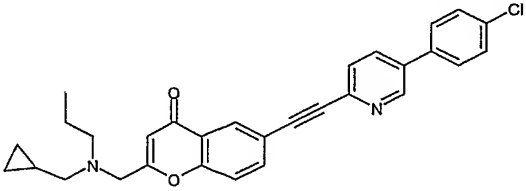
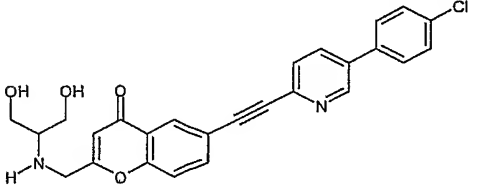
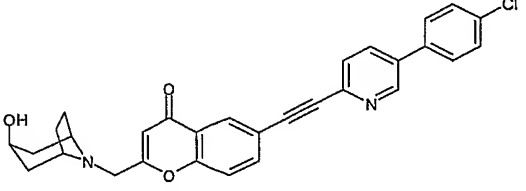
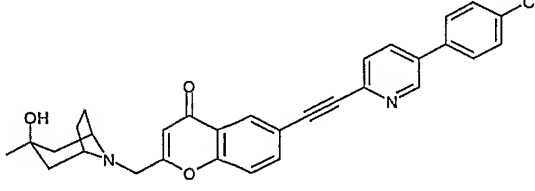
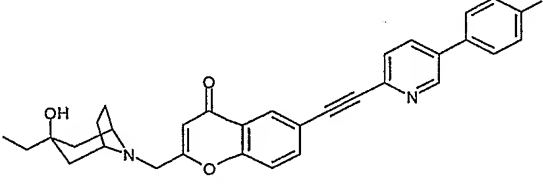
HPLC-MS: 5.1 min (Methode B)

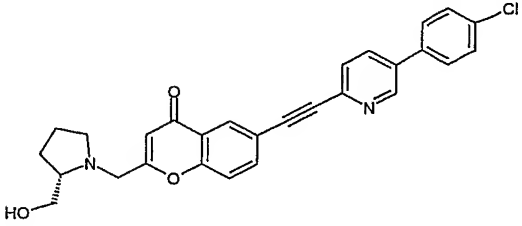
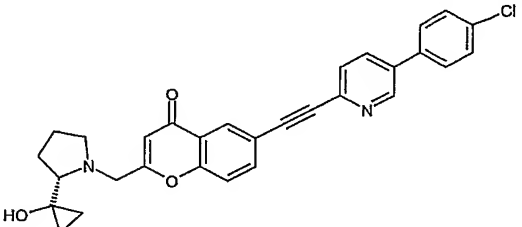
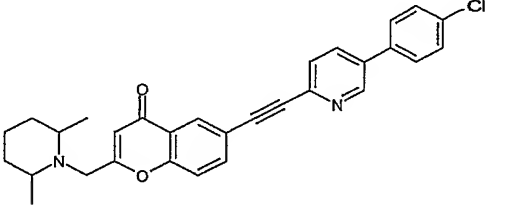
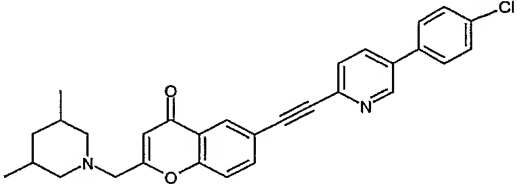
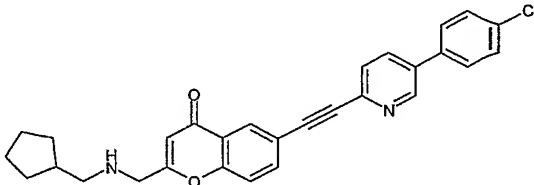
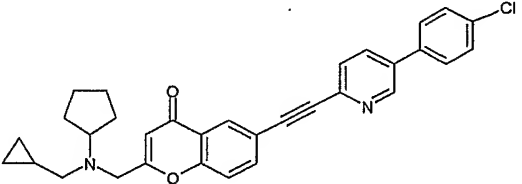
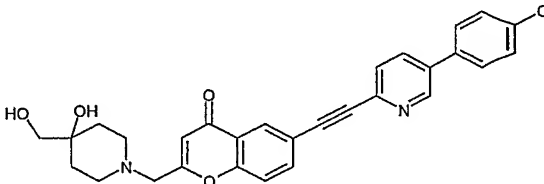
35 Analog zu 2.1c, 2.1d und 2.1e werden folgende Verbindungen erhalten:

Bei- spiel	Struktur	Aus- beute in %	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
2.2				
2.3				
2.4		3	485/487 [M+H] <sup>+</sup>	4.39 min (B)
2.5		4	499/501 [M+H] <sup>+</sup>	4.52 min (B)
2.6				
2.7				
2.8				



2.9				
2.10				
2.11				
2.12				
2.13				
2.14				
2.15				

2.16				
2.17				
2.18				
2.19				
2.20				
2.21				
2.22				

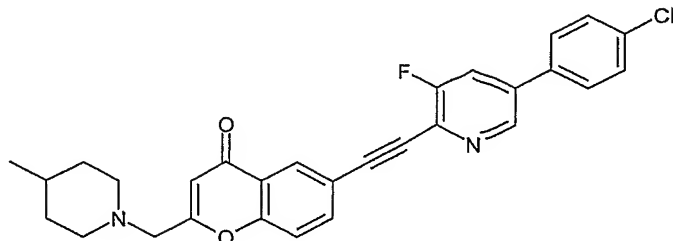
2.23				
2.24				
2.25		21	483/485 [M+H] <sup>+</sup>	4.8 min (B)
2.26				
2.27				
2.28				
2.29				

Analog zu 2.1c, 2.1d und 2.1e (mit Verbindung A9 als Edukt) werden folgende Verbindungen erhalten:

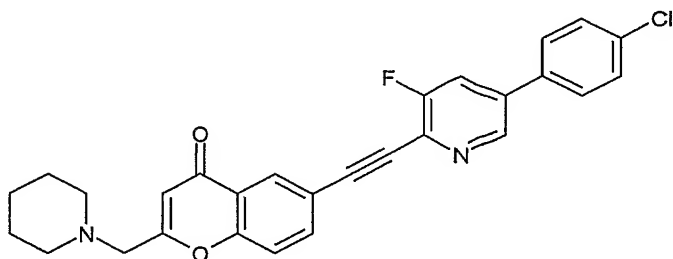
Beispiel

Struktur

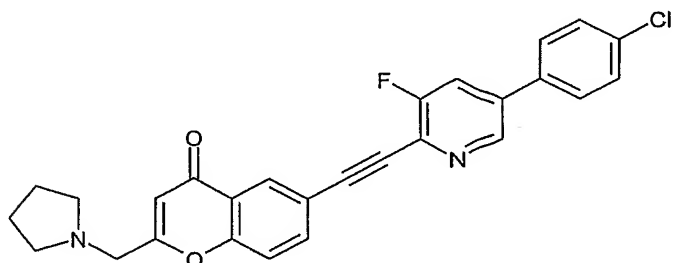
3.1



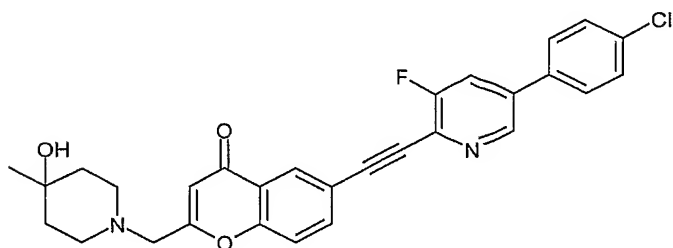
3.2



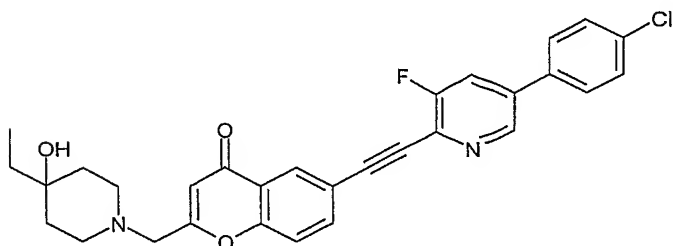
3.3



3.4

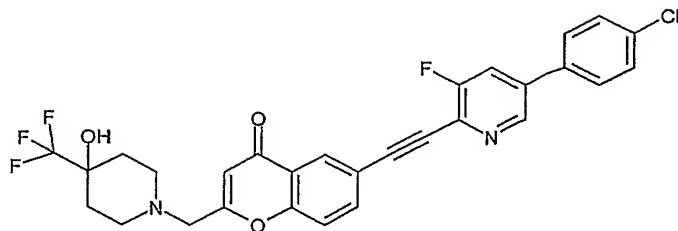


3.5

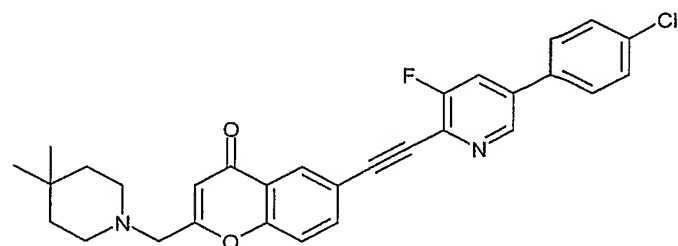


- 79 -

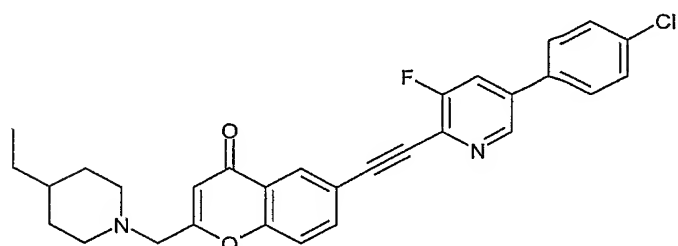
3.6



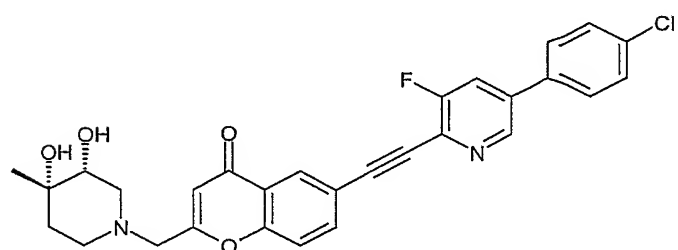
3.7



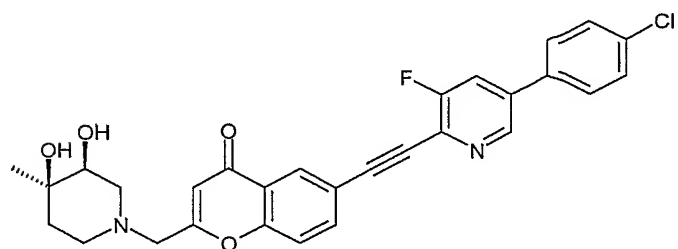
3.8



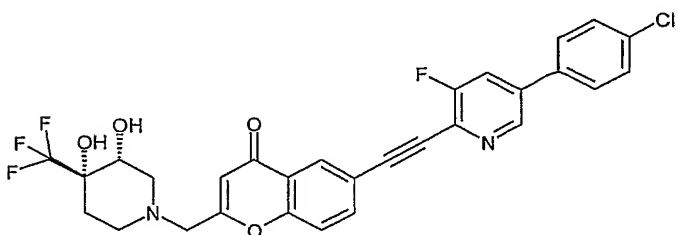
3.9



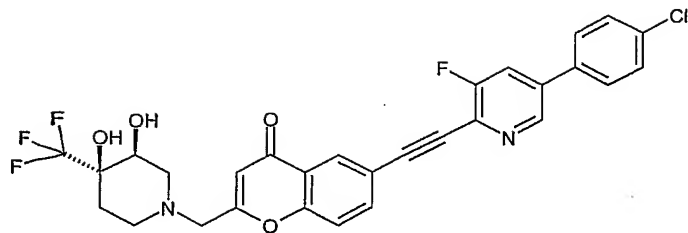
3.10



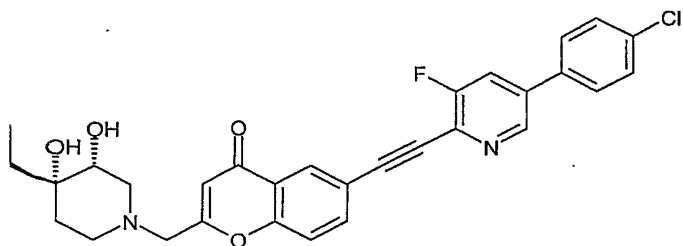
3.11



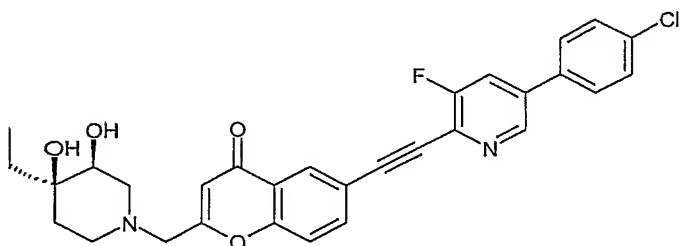
3.12



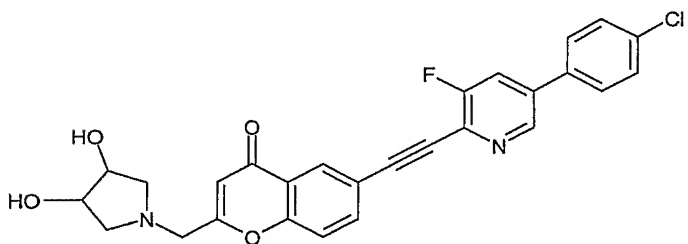
3.13



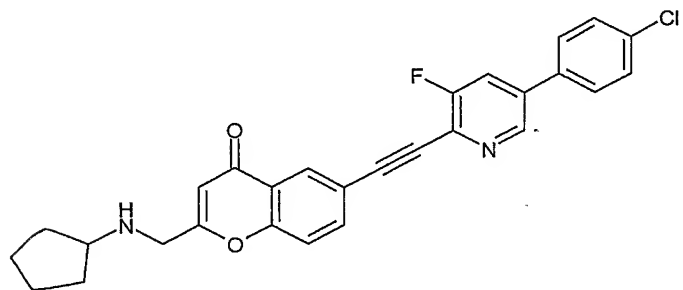
3.14



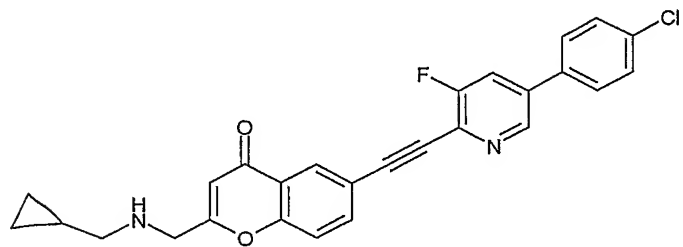
3.15



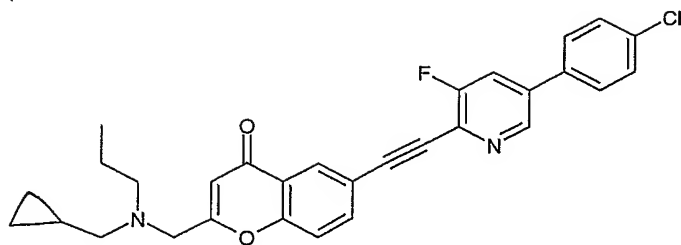
3.16



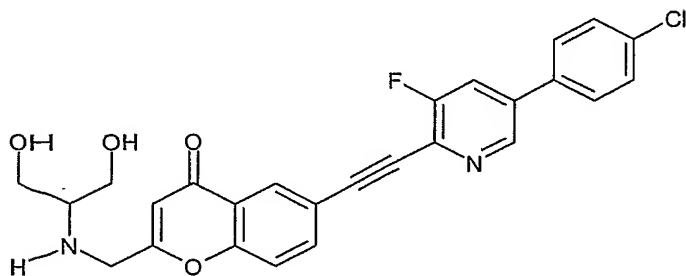
3.17



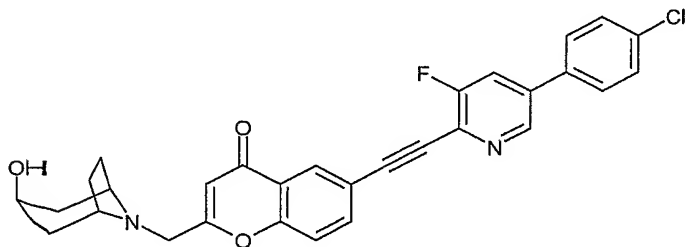
3.18



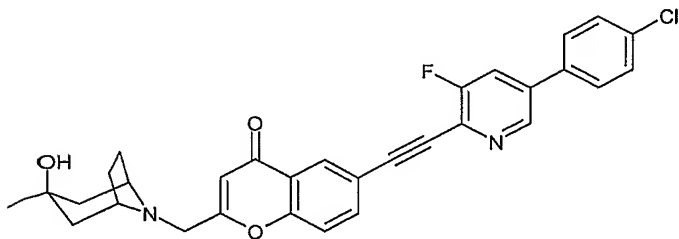
3.19



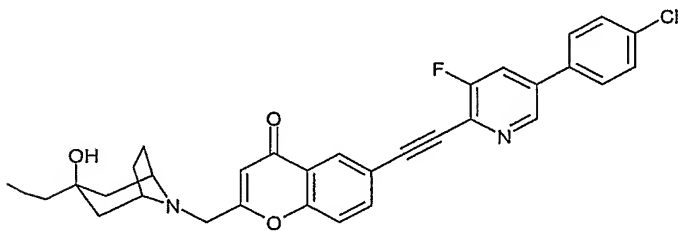
3.20



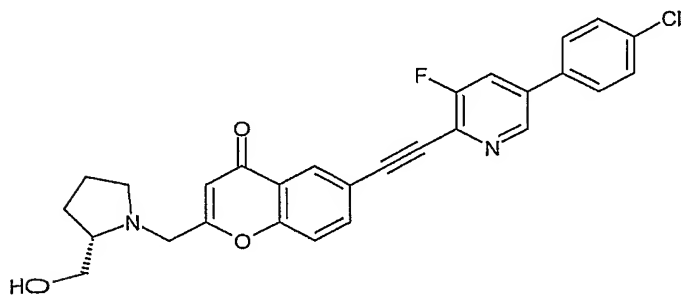
3.21



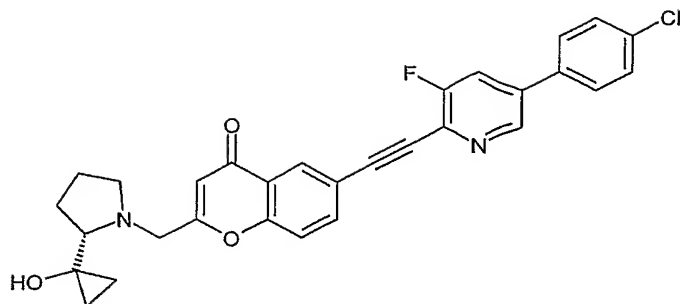
3.22



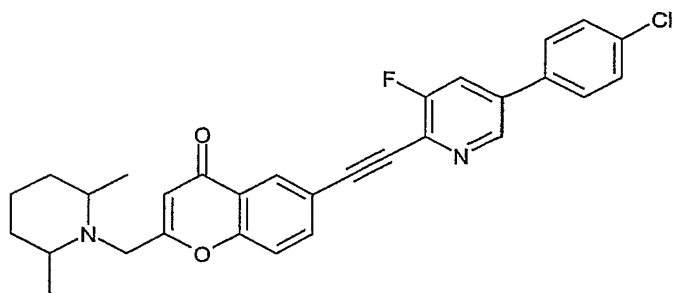
3.23



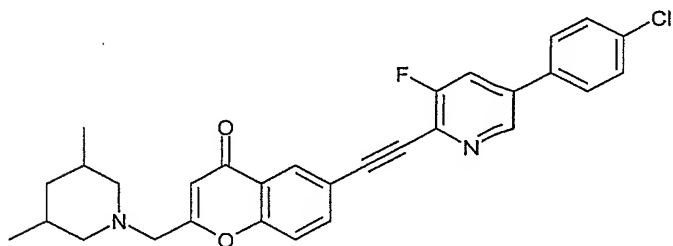
3.24



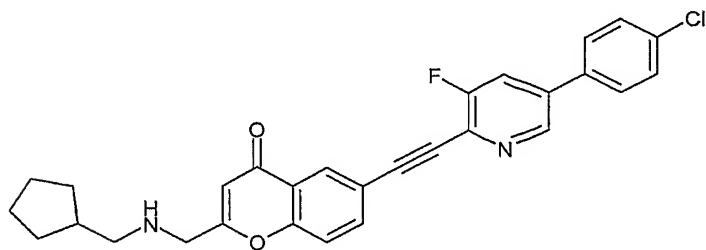
3.25



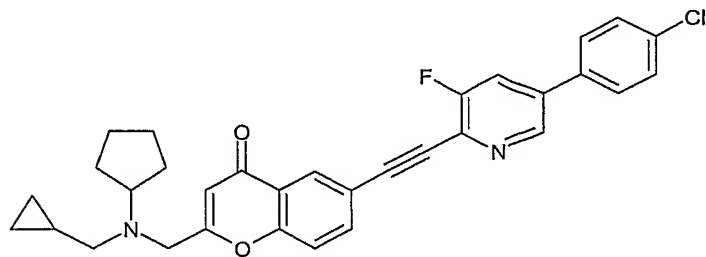
3.26



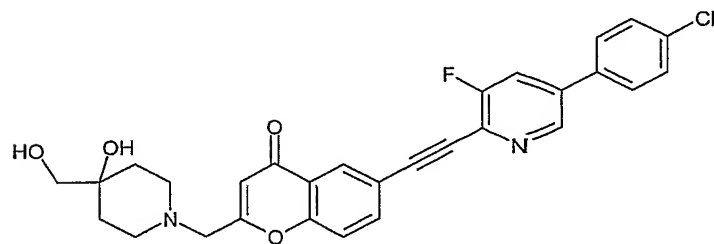
3.27



3.28



3.29





Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

#### 15 **MCH-1 Rezeptorbindungstest**

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen  
Spezies: Human  
Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen  
Resultate: IC50 Werte

20 Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/mL Aprotinin, 1 µg/mL Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/mL verdünnt.

25 200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM <sup>125</sup>I-tyrosyl melanine concentrating hormone (<sup>125</sup>I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiberfilter (GF/B, Unifilter Packard) 30 filtrierte. Die membrangebundene auf dem Filter retinierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

35 Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem  $^{125}\text{I}$ -MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC50 Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

## 5 MCH-1 Rezeptor-gekoppelter $\text{Ca}^{2+}$ Mobilisierungstest

- Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR<sup>384</sup>)
- Spezies: Human
- 10 Testzellen: Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen
- Resultate: : 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH  $10^{-6}\text{M}$ )  
2. Messung: pKB Wert

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-Glutamine	(GIBCO)
	Hygromycin B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocin	(Invitrogen)

- 15 Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 mL 10% FCS, 1% PENStrep, 5 mL L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 mL Hygromycin B (50 mg/mL in PBS) and 1.25 mL Zeocin (100 µg/mL Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller:
- 20 Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenecid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 × HBSS, 20 mM HEPES), welche mit

0.07% Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR<sup>384</sup>-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionwellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschließend im FLIPR<sup>384</sup> Gerät gemessen.

#### 10 **Datenanalyse:**

1. Messung: Die zelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH  $10^{-6}\text{M}$ ) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.

15 2. Messung: Die zelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH  $10^{-6}\text{M}$ , Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die  $\text{EC}_{50}$ -Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik  
20 eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

Die Inhibition wird  $\text{pKB}$ -Wert ausgedrückt:

$$\text{pKB} = \log(\text{EC}_{50}(\text{Testsubstanz} + \text{MCH}) / \text{EC}_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log c(\text{Testsubstanz})$$

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa  $10^{-10}$  bis  $10^{-6}$  M, insbesondere von  $10^{-10}$  bis  $10^{-7}$  M, erhalten.

30 Folgende  $\text{IC}_{50}$  Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel- Nr.	Substanzname	IC50-Wert
1.1	((S)-1-{6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-benzopyran-2-ylmethyl}-pyrrolidin-2-yl)-methanol	6 nM
2.1	6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on	3 nM

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

#### Beispiel A

##### Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatine-kapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

15

##### Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatine-kapseln abgefüllt.

20

#### Beispiel B

##### Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

25	Wirkstoff	1.0	mg
	Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
	Dinatriumedetat	0.0075	mg
	Wasser gereinigt ad	15.0	µl

30 Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat<sup>®</sup>-Kartuschen abgefüllt.

#### Beispiel C

##### 5 Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

	Wirkstoff	0.1 g
	Natriumchlorid	0.18 g
10	Benzalkoniumchlorid	0.002 g
	Wasser gereinigt ad	20.0 ml

#### Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

15

#### Beispiel D

##### Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

20	Wirkstoff	1.0 mg
	Lecithin	0.1 %
	Treibgas ad	50.0 µl

#### Herstellungsverfahren:

25 Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

#### Beispiel E

##### Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

30 Zusammensetzung:

	Wirkstoff	1.0 mg
	Natriumchlorid	0.9 mg
	Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
	Dinatriumedetat	0.05 mg
35	Wasser gereinigt ad	0.1 ml

#### Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

#### Beispiel F

##### 5 Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	5 mg	
	Glucose		250 mg
	Human-Serum-Albumin		10 mg
10	Glykofurol		250 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad		5 ml

#### Herstellung:

15 Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

#### Beispiel G

##### Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

20 Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	100 mg	
	Monokaliumdihydrogenphosphat = $\text{KH}_2\text{PO}_4$		12 mg
	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$		2 mg
	Natriumchlorid		180 mg
25	Human-Serum-Albumin		50 mg
	Polysorbat 80	20 mg	
	Wasser für Injektionszwecke ad		20 ml

#### Herstellung:

30 Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

#### Beispiel H

##### 35 Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

5 Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

## 10 Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

15 Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel ITabletten mit 20 mg Wirksubstanz

## 20 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg

## 25 Povidon K 25 18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen;

## 30 Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel JKapseln mit 20 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

35 Wirksubstanz	20 mg	
Maisstärke		80 mg
Kieselsäure. hochdispers		5 mg

- 90 -

Magnesiumstearat 2.5 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen;

5 Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

Beispiel KZäpfchen mit 50 mg WirksubstanzZusammensetzung:

10	Wirksubstanz	50 mg	
	Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad		1700 mg

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett

15 homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

Beispiel LInjektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mlZusammensetzung:

20	Wirksubstanz	10 mg	
	Mannitol		50 mg
	Human-Serum-Albumin		10 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad		1 ml

25 Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben;

Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-

Begasung in Ampullen abfüllen.

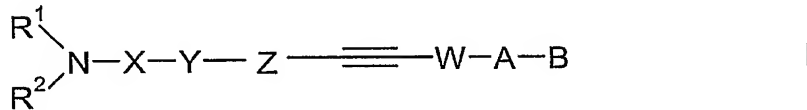
30

35



# **Patentansprüche**

## **1. Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I**



in der

$R^1, R^2$  bedeuten unabhängig voneinander H,  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$  ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierten Phenyl- oder Pyridinylrest, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{11}$  ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und wobei eine  $-CH_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-NR^{13}$ - ersetzt sein kann, oder

$R^1$  und  $R^2$  bilden eine  $C_{3-8}$ -Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der  $R^1R^2N$ -Gruppe benachbarte  $-CH_2$ -Gruppe durch  $-CH=N-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-(SO_2)-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(=CH_2)-$  oder  $-NR^{13}$ - ersetzt sein kann,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^{14}$  ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder

- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

X eine C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke, wobei in der Bedeutung C<sub>2-4</sub>-Alkylen ein oder zwei C-Atome einfach mit R<sup>10</sup> substituiert sein können, oder

eine C<sub>3-4</sub>-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-Gruppe unmittelbar benachbarte -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt ist,

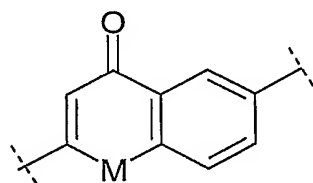
wobei die vorstehend für X angegebenen Bedeutungen einen Substituenten ausgewählt aus C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl und C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl sowie ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Substituenten aufweisen können, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer 3 bis 7-gliedrigen oder eine Alkyl- und eine Alkenyl-Gruppe unter Ausbildung einer 5 bis 7-gliedrigen cyclischen Gruppe miteinander verbunden sein können, und

W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C<sub>1-2</sub>-Alkylen-Brücke,

wobei zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

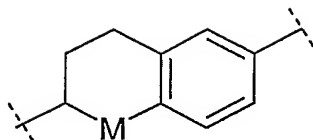
wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-3</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

Y ist ausgewählt aus den Bedeutungen der Teilformeln Y1 und Y2



Y1

- 93 -



Y2

worin die Gruppe M O, S oder  $\text{NR}^{\text{M}}$  bedeutet, wobei  $\text{R}^{\text{M}}$  ausgewählt ist aus den Bedeutungen H,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Alkynyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl und  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl, und

5

wobei in den Teilformeln Y1 und Y2 ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander mit  $\text{R}^{20}$  substituiert sein können, und

10 A unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Thienyl, Furanyl, Benzothieryl oder Benzofuranyl, wobei die genannten cyclischen Gruppen  
15 ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $\text{R}^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an eine oder mehrere NH-Gruppen mit  $\text{R}^{21}$  substituiert sein können,

20 B eine der für Y, A angegebenen Bedeutungen oder

$\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkynyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_{5-7}$ -Cycloalkenyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkenyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkenyl- oder  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkynyl-, worin ein oder mehrere C-Atome  
25 unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten  $\text{R}^{20}$  substituiert sein können,

30 Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,

- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C<sub>1-4</sub>-alkyl)-imino-, Methylen-, (C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-methylen- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können,

R<sup>10</sup> Hydroxy, ω-Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,

R<sup>11</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, Cyano, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO- oder Cy-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl ein oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>13</sup> eine der für R<sup>17</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>14</sup> Halogen, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-, R<sup>15</sup>-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-O-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-, R<sup>15</sup>-O-CO-NH-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-CO-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Cy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,

- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35
- $R^{15}$  H,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl- $C_{1-3}$ -alkyl,
- $R^{16}$  H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{4-7}$ -Cycloalkenyl,  $C_{4-7}$ -Cycloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{2-3}$ -alkyl,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{2-3}$ -alkyl, Amino- $C_{2-6}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino- $C_{2-6}$ -alkyl, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-6}$ -alkyl oder Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{2-6}$ -alkyl,
- $R^{17}$  eine der für  $R^{16}$  angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Pyridinyl,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylamino- $C_{2-3}$ -alkyl, N-( $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl)-N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- $C_{2-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonylamino- $C_{2-3}$ -alkyl oder N-( $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl)-N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- $C_{2-3}$ -alkyl;
- $R^{18}$ ,  $R^{19}$  unabhängig voneinander H oder  $C_{1-6}$ -Alkyl,
- $R^{20}$  Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{2-6}$ -Alkynyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{22}$ - $C_{1-3}$ -alkyl oder eine der für  $R^{22}$  angegebenen Bedeutungen,
- $R^{21}$   $C_{1-4}$ -Alkyl,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{2-6}$ -alkyl,  $\omega$ - $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{2-6}$ -alkyl,  $\omega$ - $C_{1-4}$ -Alkyl-amino- $C_{2-6}$ -alkyl,  $\omega$ -Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-6}$ -alkyl,  $\omega$ -Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{2-6}$ -alkyl, Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-carbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl,  $C_{1-4}$ -Alkylaminosulfonyl, Di- $C_{1-4}$ -alkylaminosulfonyl oder Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylen-imino-sulfonyl,
- $R^{22}$  Pyridinyl, Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{2-4}$ -alkoxy-, OHC-, HO-N=HC-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-N=HC-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkylthio, Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-carbonyl, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-carbonyl, Phenylaminocarbonyl, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{2-4}$ -alkyl-aminocarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-sulfonyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-sulfinyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-sulfonylamino, Amino,  $C_{1-4}$ -Alkylamino, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino,  $C_{1-4}$ -Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino,

Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in W, X, Z, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup> bis R<sup>22</sup>, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

wobei folgende Verbindungen nicht mit umfasst sind:

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-methyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin und

5-(4-Chloro-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-chroman-6-ylethynyl]-pyridin.

2. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-5</sub>-Alkenyl, C<sub>3-5</sub>-Alkynyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-

$C_{1-3}$ -alkyl-, (Hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl)- $C_{1-3}$ -alkyl-, Hydroxy- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $\omega$ -NC- $C_{2-3}$ -alkyl-,  
 $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkyl-, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-,  
 Carboxyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Amino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-  
 amino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, N-( $C_{1-4}$ -alkyl)-  
 pyrrolidin-3-yl, Pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Piperidin-3-yl,  
 Piperidin-4-yl, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidin-3-yl, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidin-4-yl, Piperidinyl- $C_{1-3}$ -  
 alkyl-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl,  
 Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Pyridyl oder Pyridyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, wobei in den zuvor  
 angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig  
 voneinander ein- oder mehrfach mit F,  $C_{1-3}$ -Alkyl oder Hydroxy- $C_{1-3}$ -Alkyl, und/oder ein  
 oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH,  $CF_3$  oder CN  
 substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridyl-Rest ein- oder mehrfach  
 mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch  
 zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein kann, und

der Rest  $R^{20}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

3. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  und  $R^2$   
 zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische  
 Gruppe bilden, die ausgewählt ist aus den Bedeutungen Pyrrolidin, Piperidin,  
 Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit  $R^{13}$  substituiert ist, und Morpholin,

wobei ein- oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^{14}$  ersetzt  
 sein können, und/ oder

wobei die angegebenen heterocyclischen Gruppen mit einer oder zwei gleichen oder  
 verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein  
 können, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

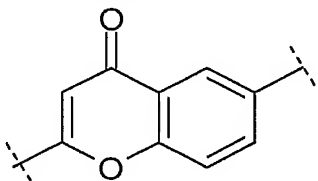
- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

und die Reste  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  und die Gruppe Cy wie in Anspruch 1 definiert sind.

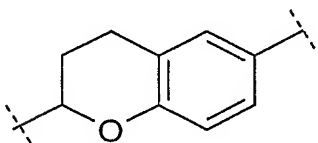
4. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Methylen oder Ethylen-Brücke bedeutet, die unsubstituiert ist oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-3}$ -Alkyl-Substituenten und/oder einem Substituenten ausgewählt aus  $C_{2-6}$ -Alkenyl-,  $C_{2-6}$ -Alkynyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl und  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl substituiert ist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung eines 3- bis 6-gliedrigen carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können.

5. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Einfachbindung oder Ethylen bedeutet und W eine Einfachbindung bedeutet.

6. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der Teilformeln



Y1.1



Y2.1

wobei in den Teilformeln Y1.1 und Y2.1 ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander mit  $R^{20}$  substituiert sein können, und

wobei  $R^{20}$  wie in Anspruch 1 definiert ist.

7. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten



cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und

5

$R^{20}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung aufweist.

10

8. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe B aus Phenyl, Cyclohexenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl ausgewählt ist, und

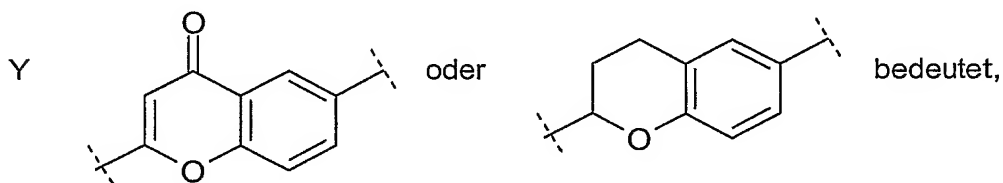
15

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und

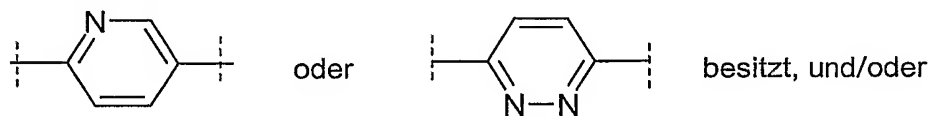
$R^{20}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist.

20

9. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass



A eine Bedeutung ausgewählt aus



25

B Phenyl, Cyclohexenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl, vorzugsweise Phenyl bedeutet,

wobei Y und A unsubstituiert oder einfach mit  $R^{20}$  substituiert sind, und B unsubstituiert

oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander mit  $R^{20}$  substituiert ist, im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann, und worin  $R^{20}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

5

10. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

10

$R^{20}$  F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Amino, Acetyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy bedeutet, wobei mehrfach vorkommende Substituenten  $R^{20}$  gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können.

15

11. Physiologisch verträgliche Salze der Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10.

20

12. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

25

13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

30

14. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

35

15. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des

Körpergewichts eines Säugetiers.

- 5 16. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.
- 10 17. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.
- 15 18. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.
- 20 19. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, 25 Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.
- 30 20. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose, 35

emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

5

21. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.

10

22. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist.

15

23. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 12, 13 und 16 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

20

25 24. Arzneimittel, enthaltend

einen ersten Wirkstoff, der aus den Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 11 ausgewählt ist, sowie

30 einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur  
35 Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

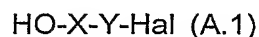
neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

- 5     25.     Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5



10     wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , X, Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1



15

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

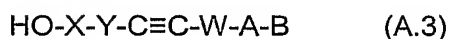


20

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

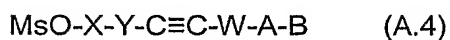
die erhaltene Verbindung der Formel A.3

25



mit Methansulfonsäurechlorid ( $\text{MsCl}$ ) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,

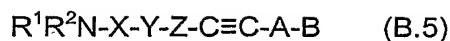
30



das mit einem Amin der Formel  $\text{H-NR}^1\text{R}^2$  zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

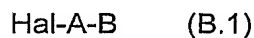
35

26.     Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5

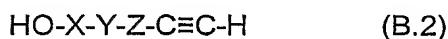


wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, Z, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel B.2

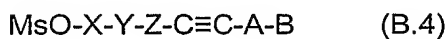


in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel B.3



mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,



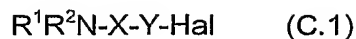
das mit einem Amin der Formel  $H-NR^1R^2$  zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

27. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3



wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1



5 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,  
mit einer Alkinverbindung der Formel C.2



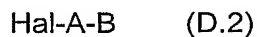
10 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und  
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter  
umgesetzt wird.

28. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3

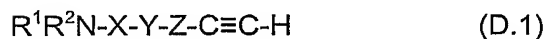


wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, Z, A und B eine der in den  
Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

20 bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2



25 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,  
mit einer Alkinverbindung der Formel D.1



30 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und  
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt  
wird.